



В. Г. ЛЫЧЕВ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



МОСКВА · ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»



БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

ВАЖНЕЙШИЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

В. Г. ЛЫЧЕВ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ



Москва. «Медицина». 1993

ББК 54.11
Л88
УДК 616.151. 5-008.6

Рецензент: *И. Н. Бокарев,* д-р мед. наук, проф.,
зав. каф. внутренних болезней № 3
ММА им. И. М. Сеченова

ФЕДЕРАЛЬНАЯ ЦЕЛЕВАЯ ПРОГРАММА
КНИГОИЗДАНИЯ РОССИИ НА 1993 ГОД

Лычев В. Г.

Л88 Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.— М.: Медицина, 1993.— 160 с.: ил.

ISBN 5-225-01233-7.

В книге анализируются данные современной литературы и приводится клинический материал по наблюдению за большой группой больных с различными клинико-патогенетическими вариантами ДВС-синдрома (септическими, опухолевыми, акушерскими, травматическими и др.). Впервые приводятся диагностические критерии и трехэтапная экспертная система диагностики ДВС-синдрома, разработанные автором на основе современных математических методов. Дается обоснование базисной коррекционно-заместительной терапии, дифференцированных методов лечения и профилактики основных вариантов ДВС-синдрома.

Книга рассчитана на хирургов, терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, гематологов, лаборантов и др.

Л $\frac{4108040200-002}{039(01)-93}$ 84—92 ББК 54.11

ISBN 5-225-01233-7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время
АРП — антитромбиновый резерв плазмы
АТ III — антитромбин III
БТП — бедная тромбоцитами плазма
ГКА — гепарин-кофакторная активность плазмы
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИАА — индекс активации антитромбиновой активности
ИРП — индекс резерва плазминогена
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПВ — протромбиновое время
ПДФ — продукты деградации фибриногена/фибрина
ПСТ — протаминсульфатный тест
ПФ-4 (ТФ-4) — пластиночный (тромбоцитарный) фактор 4
РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы
СИАТ — суммирующий индекс агрегации тромбоцитов
СЗП — свежезамороженная плазма (криоплазма).
СМФ — система мононуклеарных фагоцитов
ТВ — тромбиновое время
ТГВС — тромбин-гепариновое время свертывания
ТСС — тест склеивания стафилококков
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ЭТ — этаноловый тест
ЭхТ — эхитоксовый (экариновый) тест
Xa, XIIa — активированные формы факторов свертывания X, XII
XIIa — ЗФ — фактор XIIa (Хагемана) — зависимый фибринолиз

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая вниманию читателя монография профессора В. Г. Лычева посвящена одному из самых распространенных, опасных для жизни и трудно поддающихся лечению патологических процессов — синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Среди работ, посвященных указанной патологии, эта книга займет, как нам кажется, особое место, ибо ее отличают четкая клиническая направленность, анализ разнообразных как по этиологии, так и по динамике течения форм и вариантов ДВС-синдрома, глубокое знание всех трудностей, с которыми сталкивается клиницист при распознавании и терапии заболевания. В силу этого рассматриваемая книга является ценным клиническим пособием, в котором представлена четкая программа диагностики и патогенетически обоснованных методов лечения различных вариантов ДВС-синдрома наряду с данными об особенностях его течения. В книге отражен большой личный опыт автора по лечению сотен больных, наблюдавшихся в Алтайском гематологическом центре. Думается, читатель почувствует, что она написана специалистом высокого класса.

При ДВС-синдроме особую важность приобретают быстрая ориентация врача в сложившейся клинической ситуации, возможно более ранняя и точная постановка диагноза, немедленное включение в терапию методов коррекции системы гемостаза. Неуверенность в диагностике, любое промедление в подобных условиях часто смерти подобно. Сознавая это, В. Г. Лычев, используя современный математический аппарат, впервые в литературе дает комплексный анализ степени информативности ситуационных, клинических и лабораторных признаков ДВС-синдрома, определяет то минимальное число критериев и тестов, которые при общедоступности и быстроте выполнения надежно (с вероятностью в 90—95 %) верифицируют диагноз. Автор вносит также существенный вклад в разработку эффективных и доступных лабораторных тестов, облегчающих диагностику указанного синдрома. Думается, что нет нужды подчеркивать, насколько все это важно для своевременного,

обоснованного и энергичного вмешательства врача в течение ДВС. И, наконец, книга обобщает большой опыт комплексной терапии ДВС-синдрома на разных этапах его развития — от этиотропных воздействий до современной антикоагулянтной, дезагрегационной, криоплазменно-антиферментной и гемокомпонентной терапии, многие стороны которой в течение ряда лет разрабатывались в нашей клинике при непосредственном участии автора и позволили существенно повысить эффективность лечения.

Можно надеяться, что монография В. Г. Лычева окажется полезной для врачей разных специальностей и будет способствовать дальнейшему совершенствованию диагностики и лечения процессов, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови.

Заслуженный деятель науки РФ,
лауреат Государственной премии СССР
профессор

З. С. Баркаган

ВВЕДЕНИЕ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) наряду с тромбоэмболиями является одной из наиболее частых и опасных форм клинической патологии, уносящих жизни многих людей во всех странах мира. Явная тенденция к росту заболеваемости, наблюдающаяся в последние годы, а также непосредственная связь данной патологии практически со всеми медицинскими специальностями выдвигает вопросы ее диагностики и терапии в ряд наиболее важных и актуальных проблем современной медицины.

Установлено, что ДВС, будучи неспецифическим синдромом, закономерно развивается при всех терминальных состояниях, шоках, деструктивных процессах в органах и тканях (в том числе при инфаркте миокарда), тяжелых инфекционно-септических заболеваниях, травмах, всех видах гемолиза, лейкозах, других злокачественных новообразованиях, а также многих прочих видах патологии.

Свидетельством тяжелых, опасных, а нередко и катастрофических для жизни последствий развития ДВС является высокая летальность. Так, по статистическим данным крупных медицинских центров показатели летальности при ДВС-синдроме колеблются в пределах 30 — 76 %, составляя в среднем около 50 % [Баркаган З. С. , 1988; Spero J. A. et al. , 1980].

В последние годы наряду со значительным углублением понимания патогенеза ДВС очень существенно расширились и возможности его диагностики. Это связано с разработкой и внедрением в практику методов выявления молекулярных маркеров внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза — растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), фибринопептидов А и В, а также «свидетелей» активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — пластиночного фактора 4 (ПФ — 4), β-тромбоглобулина, фактора Виллебранда и некоторых других тестов [Зубаиров Д. М., Литвинов Р. И., 1982; Люсов В. А. и др., 1984; Bick R. L., 1984].

Использование данных методов позволило перейти от констатации гипер- или гипокоагуляционных сдвигов и снижения уровня отдельных факторов свертывания к более четкому лабораторному обоснованию наличия или отсутствия ДВС, создало предпосылки для его точной диагностики, в том числе распознавания стертых, малосимптомных и латентных вариантов этого синдрома.

Тем не менее в диагностике ДВС остается много нерешенных вопросов, причем хронические варианты данного синдрома диагностируются значительно реже, чем встречаются в действительности.

Широкое распространение ДВС предполагает наличие разных пусковых (триггерных) механизмов его формирования и, как следствие этого, существование различных по патогенезу вариантов этого синдрома, что находит подтверждение в работах ряда авторов, в том числе и в наших исследованиях. Однако в процессе формирования и развития ДВС-синдрома имеются и общие, универсальные для его различных вариантов пути, которые связаны главным образом с нарушениями механизмов поддержания жидкого состояния крови.

Отечественные ученые давно обратили внимание на важную роль недостаточности противосвертывающих механизмов в патогенезе тромбообразования. Однако конкретные механизмы, несущие главную ответственность за указанные нарушения, в течение многих лет оставались нерасшифрованными.

Длительное время основное внимание исследователей было сосредоточено на изучении особенностей активации коагуляционных механизмов и развития последующего потребления факторов свертывания и тромбоцитов. Благодаря этим исследованиям шестидесятые годы стали своеобразным финалом «классического» периода в изучении ДВС (тромбогеморрагического синдрома). Было доказано и научно обосновано внешне парадоксальное, а в действительности причинно-следственно связанное сосуществование множественных тромбозов и ишемических повреждений органов с одной стороны, кровотечений и кровоизлияний — с другой. Были также постулированы положения о стадийности течения данного синдрома, детально описаны его клинические и патоморфологические проявления.

Последующие исследования ДВС-синдрома были направлены на изучение противосвертывающего звена системы гемостаза. При этом особое значение имело открытие

ведущей роли антитромбина III (АТ III) в поддержании жидкого состояния крови, предупреждении тромбоэмболий и других видов внутрисосудистого свертывания. На долю АТ III приходится около 80 % всей первичной антикоагулянтной активности крови [Abildgaard U., 1979; Rosenberg R. D., 1977], и именно этот белок является основным плазменным кофактором гепарина [Ляпина Л. А., 1977; Бишевский К. М., 1979; Кавешникова Б. Ф., 1981; Баркаган З. С. и др., 1982; Abildgaard U., 1974].

Разработка и внедрение в практику количественных методов определения АТ III при ДВС-синдроме позволили ряду авторов обнаружить вторичный дефицит этого антикоагулянта вследствие его расходования на нейтрализацию тромбина и других плазменных сериновых протеаз [Баркаган З. С. и др. , 1979; Баркаган З. С. , Лычев В. Г. , 1979; Бишевский К. М., 1979; Thaler E., 1977; Bick R. L. et al., 1977; Sakuragawa N. et al., 1979]. В процессе развития ДВС-синдрома наряду с физиологическими антикоагулянтами (АТ III, протеин С) истощаются и основные компоненты фибринолитической системы (плазминоген и др.), фибронектин и некоторые другие «защитные» факторы [Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1982; Лычев В. Г., 1984; Савченко В. Г. и др., 1984; Ермолин Г. А. и др., 1984; Chesterman С. М., 1978]. Эти данные закономерно повлекли за собой не только изменение представлений о ведущих патогенетических механизмах ДВС-синдрома, но заставили ученых с новых позиций разрабатывать вопросы его диагностики и терапии.

Большое влияние на формирование современного учения о ДВС-синдроме имели также новые исследования отечественных и зарубежных ученых по изучению регуляции функций тромбоцитов, их участия в тромбогенезе, значения в этих процессах эндотелиальных и субэндотелиальных компонентов сосудистой стенки, равно как и новые сведения о функционированнии фибринолитических механизмов и взаимодействии плазменных протеолитических систем.

Однако резкое увеличение количества (несколько десятков) лабораторных тестов, использующихся при диагностике ДВС, настоятельно требует отбора наиболее информативных диагностических комбинаций. В литературе практически нет работ, из которых было бы ясно, какие тесты и в какой логической последовательности наиболее рационально применять при распознавании ДВС-синдрома.

Еще больше сложных и нерешенных проблем в тактике

и методах терапии ДВС-синдрома. Реализация антикоагулянтного действия гепарина возможна лишь при взаимодействии с АТ III, и следовало ожидать, что именно уровень АТ III в наибольшей степени отражает гепарин-кофакторную активность плазмы. Однако далеко не всегда изменения толерантности свертывающей системы к гепарину соответствуют снижению уровня АТ III в плазме. Показана также принципиальная возможность синтеза у отдельных людей функционально неполноценных молекул АТ III со сниженной чувствительностью к гепарину [Sas G. et al., 1980; Rosenberg R. D., 1989].

В последние годы выявлены и другие причины высокой резистентности больных с ДВС-синдромами и тромбоэмболиями к проводимой гепаринотерапии — конкурентное связывание гепарина и блокирование его взаимодействия с АТ III, пластиночными факторами (ПФ-4, -тромбоглобулином), белками острой фазы воспаления, циркулирующими иммунными комплексами; образование особых изоферментов тромбина, практически резистентных к гепарину и комплексу «АТ III — гепарин» [Струкова С. М. и др., 1980; Баркаган З. С., Лычев В. Г. и др., 1982; Sakuragawa N. et al., 1977; White, 1981; Kay L. A., 1988; Coller B. B., 1989].

В связи с этим становится очевидной необходимость проведения комплексного динамического определения АТ III и показателей гепарин-кофакторной активности плазмы при ДВС-синдроме. Существуют данные о наличии других отличных от АТ III носителей гепарин-кофакторной активности [Rosenberg R. D., 1989].

Ценную информацию может дать параллельное исследование противосвертывающих факторов и компонентов фибринолиза, особенно у больных с патогенетически различными вариантами ДВС-синдрома, а также при воздействии различных методов терапии. Между тем указанные вопросы до сих пор остаются почти совершенно неизученными. Многие авторы считают, что гепаринотерапия остается до настоящего времени основным методом патогенетического лечения и профилактики при всех видах внутрисосудистого свертывания крови, однако в оценке ее эффективности существуют большие противоречия.

Интенсивная гепаринотерапия может индуцировать истощение АТ III, в связи с чем не только ослабляется антикоагулянтное действие гепарина, но могут возникать и «рикошетные» тромбозы [Баркаган З. С. и др., 1982; Пасторова В. Е., 1983; Laharragve P., Bierme R., 1981;

Kwan H. C., 1989]. Мало изучена возможная связь недостаточной эффективности лечения гепарином с механизмами гепаринорезистентности. Недостаточно разработаны способы комплексной коррекционной терапии, способствующие устранению или значительному уменьшению феномена гепаринорезистентности при ДВС и восстановлению эффективности данного антикоагулянта.

Еще бóльшие противоречия имеются во взглядах специалистов на целесообразность и эффективность применения поливалентных ингибиторов протеиназ (трасилола, контрикала и т. п.), трансфузий цельной крови и некоторых ее компонентов, ε-аминокапроновой кислоты, фибринолитических препаратов и других терапевтических средств. Указанные противоречия явились основанием для мрачных прогнозов и определенного пессимизма даже у ряда известных исследователей. J. A. Spero и соавт. (1980), подводя итоги большого числа наблюдений за больными с ДВС-синдромом, приходят к заключению, что «к сожалению, и в наши дни, как и в прошлые годы, развитие ДВС является предвестником надвигающейся смерти». Это свидетельствует о чрезвычайной активности дальнейшей разработки проблем диагностики и терапии ДВС-синдрома.

Настоящая работа основана на многолетних наблюдениях за большой группой больных (около 1000 человек) с различными вариантами ДВС-синдрома (септическими, травматическими, иммунокомплексными, опухолевыми, акушерскими), разными фазами процесса при использовании различных методов терапии.

Глава 1

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДВС-СИНДРОМЕ

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — сложный патологический синдром, в основе которого лежит массивное свертывание крови, ведущее к блокаде микроциркуляции рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток в жизненно важных органах (легких, почках, печени, надпочечниках и др.) с развитием их дисфункции. Потребление факторов коагуляции, тромбоцитов и других клеток в многочисленные тромбы и сгустки крови наряду с активацией фибринолиза и накоплением в кровотоке продуктов протеолиза, оказывающих антикоагулянтное и токсическое действие на стенки капилляров, приводят к значительной убыли этих компонентов из циркулирующей крови, в связи с чем она может частично или полностью утратить способность к свертыванию. В результате указанных нарушений в конечной фазе процесса может развиться тяжелый геморрагический синдром (как это бывает, например, при острых акушерских или хирургических ситуациях), зачастую имеющий характер «неудержимой» кровоточивости [Мачабели М. С., 1970; Репина М. А., 1976].Таким образом, возникает парадоксальная ситуация — сосуществование двух внешне противоположных, а на самом деле патогенетически тесно связанных между собой явлений — множественного микротромбирования и прогрессирующей кровоточивости.

1.1. КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

Одно из первых описаний этой патологии принадлежит выдающемуся представителю восточной медицины Зайнуддину-Абу-Ибрахиму Джурджани (Гургони), которое он приводит в своеобразной медицинской энциклопедии «Захиран Хоразшохи», написанной в 1110 г. (Сокровище Хорезмшаха). Не соглашаясь с существовавшими до него взглядами, автор объясняет механизм отравления змеиными ядами не тем, что «природа этих ядов холодная или горячая», а тем, что «люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает

течь жидкая кровь... Яд, убивающий в более продолжительные сроки, вызывает в месте укуса онемение и частичное свертывание крови».

Здесь по сути дела приводится правильная трактовка патогенетического единства главных этапов тромбогеморрагического процесса — первоначального диссеминированного свертывания крови и последующего кровотечения.

Абсолютная правильность этой концепции получила подтверждение только в XX веке, когда было детально изучено гемокоагулирующее действие ядов многих змей и в эксперименте и в клинике доказано закономерное развитие при их укусах острого ДВС-синдрома [Баркаган З. С. и др., 1960].

Экспериментально этот синдром также изучается очень давно. Так, еще в 1834 г. H. M. de Blainville воспроизвел и правильно истолковал диссеминированное свертывание крови, развивающееся при внутривенном введении растертой ткани мозга. В 1886 г. L. C. Wooldridge медленной инфузией тканевого тромбопластина воспроизвел в эксперименте обе фазы ДВС-синдрома — диссеминированное свертывание крови и последующую полную ее несвертываемость. В 1912 г. T. R. Fraser, J. A. Gunn впервые детально изучили этот же процесс при отравлении змеиным ядом, правильно связав фазу несвертываемости крови с ее дефибринированием. И, наконец, в 1948 г. индийские исследователи M. L. Ahuja, A. G. Brooks впервые показали, что определенные разновидности ДВС-синдрома предотвращаются предварительным или очень ранним (в первые минуты поражения) введением гепарина. В СССР аналогичные данные были опубликованы в 1957—1960 гг. [Баркаган З. С., Писанова А. А., 1957; Баркаган З. С., 1958].

В конце 50-х — начале 60-х годов ДВС-синдром стал рассматриваться как универсальная общебиологическая проблема. Большой вклад в формирование учения о ДВС в СССР внесла М. С. Мачабели, впервые раскрывшая важнейшие механизмы и связи, обратила внимание на их причинно-следственный характер и объединила все эти явления в отдельный синдром, названный ею тромбогеморрагическим [Мачабели М. С., 1962]. Она же указала на его общепатологическую роль как своеобразной «неспецифической болезни» и обосновала стадийность течения данного синдрома. Последняя закономерно проявляется вначале гиперкоагуляционными сдвигами крови, на смену которым приходит выраженная ее гипокоагуляция вследствие потребления факторов свертывания и тромбоцитов.

При этом было показано существование переходной стадии, когда гиперкоагуляционные сдвиги наслаиваются на начинающееся истощение в кровотоке факторов свертывания, в связи с чем по данным общекоагуляционных тестов регистрируется нормокоагуляция.

Большой вклад в эту проблему внесли D. McKay (1964—1973), H. Lasch (1961—1972), C. Raby (1962—1970) и некоторые другие ученые. Благодаря всем исследователям разрозненные, зачастую противоречивые факты и наблюдения были объединены в стройную систему взглядов — учение о ДВС-синдроме, которое в 60-е годы обрело фундаментальную научную основу. Были вскрыты пусковые механизмы формирования данного синдрома (бактериальные эндотоксины, тромбопластиноподобные субстанции, комплексы антиген — антитело и др.), детально описаны клинические и патоморфологические проявления (сочетание тромботических, ишемических и геморрагических изменений в различных органах и тканях), осуществлялись первые попытки создания патогенетически обоснованных методов его диагностики (выявление стадийности течения, снижения уровня отдельных факторов свертывания, числа тромбоцитов и т. п.) и принципов лечения (терапия основного заболевания, борьба с шоком, применение гепарина и др.).

В последующие годы универсальная общепатологическая роль ДВС, другие основные положения были окончательно подтверждены и получили дальнейшее развитие в трудах В. П. Балуды (1977—1979), В. П. Скипетрова (1970—1978), З. С. Баркагана (1979, 1980), И. Н. Бокарева (1980), Б. И. Кузника и соавт. (1979—1983) и других исследователей.

1.2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

Разнообразие этиопатогенетических факторов и механизмов, сложность и многоликость данного синдрома нашли свое отражение и в особенностях его терминологии. В современной мировой литературе можно встретить различные, нередко противоречивые термины, более или менее удачно отражающие отдельные патогенетические, биохимические, клинические и морфологические проявления этого синдрома. Наиболее часто встречаются следующие названия: диссеминированное внутрисосудистое свертывание [Schneider C. L., McKay D. G., Hardaway R. M. и др.], тромбогеморрагический синдром [Мачабели М. С., Куз-

ник Б. И.], синдром внутрисосудистого свертывания крови [Балуда В. П., Кузник Б. И.; Straub и др.] или микросвертывания [Бокарев И. Н., 1980], коагулопатия потребления [Lasch H. G. и др.], внутрисосудистое свертывание с фибринолизом [Owen Gh. A., Bowie E. F.], синдром дефибринации [Merskey C. и др.], синдром фибринации [Schneider и др.]. Каждое из приведенных названий, по мнению его авторов, подчеркивает одну или несколько наиболее важных отличительных особенностей синдрома, однако уже сам перечень названий свидетельствует о большом их числе и многообразии. Некоторые названия терминологически являются полными противоположностями, хотя отражают один и тот же или близкие по характеру механизмы и стороны развития процесса. Особенно наглядно это проявляется при анализе таких названий синдрома, как «фибринация» и «дефибринация». Первый термин отражает наблюдающееся в ходе данного синдрома отложение фибрина и его депозитов в капиллярах органов и тканей, а второй указывает на убыль, исчезновение этого белка из циркулирующей крови. При всей внешней противоположности оба эти термина, в принципе, имеют право на жизнь, так как отражают разные стороны явлений, действительно имеющих место. При этом в первом из них заключен преимущественно морфологический смысл, а во втором — патофизиологический.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (синонимы: рассеянное, генерализованное) — одно из наиболее часто встречающихся названий, к которому в настоящее время пришло большинство специалистов [Sas G., Boros M., 1980]. Оно выявляет важнейший патогенетический механизм синдрома — множественное (распространенное) свертывание крови в сосудах. Однако данное название не отражает ряд других важных его особенностей и потому не имеет преимуществ перед другими терминами [Баркаган З. С., 1988]. Тромбогеморрагический синдром (ТГС) — понятие, охватывающее крайние состояния,— от тромбообразования до геморрагий, что, по мнению некоторых авторов [Кузник Б. И., Патеюк В. Г., 1981], в клинической практике наблюдается относительно редко. Иногда (например, при большинстве опухолей) геморрагический синдром не проявляется вообще или выражен в малой степени, в то время как больной погибает от тромбоэмболий или блокады микроциркуляции в жизненно важных органах, не доживая до проявлений кровоточивости [Балуда В. П., Деянов И. И., 1989; Taenaca N. et al., 1981]. М. С. Мачабели 1982)

считает тромбогеморрагический синдром более полным и широким понятием, включающим и ДВС, который она относит ко II — III стадиям ТГС. Термин «коагулопатия потребления» предложен и часто употребляется немецкими авторами [Lasch G. et al., 1961]. Это название подчеркивает важный механизм — потребление факторов коагуляции и тромбоцитов в процессе массивного внутрисосудистого свертывания крови и активации фибринолиза. Следует, однако, отметить, что наряду с потреблением имеет место и активация коагуляционных факторов (I, VIII, V и др.), особенно выраженная при хронических вариантах течения синдрома, когда она нередко даже преобладает над потреблением. В более поздних работах об этом писал и сам H. G. Lasch (1972, 1977).

Трудно не согласиться с выводами некоторых авторов о том, что в настоящее время нет идеального, удовлетворяющего всем требованиям названия для обозначения этого сложного патологического процесса. К сказанному следует прибавить, что многие авторы в разное время именовали этот синдром по-разному. Некоторые пытаются комбинировать названия (например, «ДВС с коагулопатией потребления»), хотя в работах ведущих специалистов термины «ДВС-синдром», «коагулопатия потребления» и другие приведенные выше названия, как правило, употребляются в качестве синонимов [McKay D. G., 1973; Lasch H. G., Oehler G., 1983; Owen Ch. A. et al., 1983]. Совершенно справедливо мнение F. Koller, считающего, что «важны не сами названия (ибо мы знаем, что под ними понимаем), а то, как диагностировать эти нарушения и как их устранять» [Koller F., 1977]. Этого мнения в настоящее время придерживаются многие специалисты.

1.3. ЭТИОЛОГИЯ

В последние годы представлены убедительные доказательства того, что ДВС является одной из наиболее часто встречающихся форм патологии гемостаза. В подтверждение этого H. G. Lasch (1970) приводит следующие данные: в течение 3 лет в руководимой им университетской клинике наблюдалось 13 больных с гемофилиями, 9 с симптомокомплексом Виллебранда и более 300 (!) с ДВС-синдромом.

Увеличению числа случаев диагностики ДВС-синдрома способствовали расширение и углубление познаний в вопросах патогенеза этой патологии и резко возрос-

шие возможности его распознавания. Последнее было во многом связано с разработкой и внедрением в практику методов выявления молекулярных маркеров внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза — растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибринопептидов А и В, продуктов деградации фибриногена / фибрина (ПДФ), а также «свидетелей» усиленной активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза — повышенного уровня тромбоцитарных факторов (ПФ-4, β-тромбоглобулина) в плазме, фактора Виллебранда и некоторых других тестов [Зубаиров Д. М., Литвинов Р. И., 1982; Люсов В. А. и др., 1984; Bick R. L., 1984]. ДВС-синдром неспецифичен, он может развиваться при самых разнообразных заболеваниях и патологических состояниях. Только перечень разновидностей шока, при которых может развиться ДВС, насчитывает, по данным Hardaway, более 100 форм [Hardaway, 1966]. В монографии H. G. Lasch и G. Oehler (1983) приводится около 80 клинических ситуаций, при которых ДВС-синдром развивается особенно часто.

Анализ клинических ситуаций позволяет выделить основные причины развития данного синдрома, к которым можно в первую очередь отнести следующие: все септические состояния (в особенности вызванные грамотрицательными микроорганизмами), злокачественные новообразования (лейкозы, диссеминированные опухоли легких, желудка, предстательной железы и др.), травмы (переломы костей, политравма, краш-синдром, ожоги и отморожения), хирургические травматические операции (на паренхиматозных органах, при опухолях и др.), акушерская патология (преждевременная отслойка плаценты и ее предлежание, эмболия околоплодными водами, плодоразрушающие операции, выраженная атония матки, эклампсия и т. п.), острый внутрисосудистый гемолиз, иммунные (иммунокомплексные) заболевания, аллергические реакции и некоторые другие виды патологии. Отдельно стоят все виды шока, в особенности септический, кардиогенный, ожоговый, геморрагический, травматический, анафилактический.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ БАЗИСНОЙ ПАТОЛОГИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ДВС-СИНДРОМОМ

1. **Инфекции** наиболее опасны в плане развития ДВС. Всегда сопровождаются развитием ДВС-синдрома следующие виды инфекции: менингококковый сепсис с кожными геморрагиями, с синдромом Уотерхауса — Фридериксена и шоком; стафилококковый

сепсис с очаговой деструкцией легких, легочным дистресс-синдромом, десквамацией и гангреной кожи, геморрагиями.

Особо следует выделить так называемые спленэктомические инфекции — молниеносно (за 12—24 ч) развивающиеся генерализованные формы (чаще всего пневмококковой этиологии) у лиц с удаленной селезенкой.

При этих ситуациях и при септическом шоке другой этиологии тяжесть процесса, летальность, как правило, коррелируются с тяжестью ДВС-синдрома.

2. Все виды шока — анафилактический, септический, травматический, кардиогенный, ожоговый, геморрагический, «турникетный» (при синдроме длительного сдавления) и др.

3. Острый внутрисосудистый гемолиз (гемоцитолиз) при трансфузиях несовместимой крови, кризах гемолитических анемий, отравлениях некоторыми гемолитическими ядами, синдроме микроангиопатической гемолитической анемии (гемолитико-уремический синдром Гассера и др.).

4. Опухоли, особенно диссеминированные формы рака, мигрирующий тромбофлебит (синдром Труссо), острые лейкозы (в первую очередь острый промиелоцитарный), бластные кризы хронических лейкозов, тромбоцитоз, синдром повышенной вязкости крови (полиглобулии, парапротеинемии).

5. Травматичные хирургические вмешательства. Риск развития ДВС возрастает с увеличением объема и травматичности операции, при сочетании последней с другими «ДВС-опасными» факторами (наличие злокачественной опухоли, сердечно-сосудистой патологии, использование сосудистых протезов и т. д.).

6. Акушерско-гинекологическая патология: преждевременная отслойка, предлежание и разрывы плаценты, эмболия околоплодными водами, атонические маточные кровотечения, ручное обследование и массаж матки, антенатальная гибель плода, стимуляция родовой деятельности и плодоразрушающие операции; кесарево сечение, которое почти всегда сочетается с какой-либо акушерской патологией (возникновение и тяжесть ДВС зависят от травматичности операции и характера сопряжения с акушерской патологией); пузырный занос, криминальный аборт, тяжелый поздний токсикоз беременности, эклампсия.

7.Травмы. Переломы трубчатых костей (жировая эмболия), политравма, ожоги, отморожения, электротравма, синдром длительного сдавления (краш-синдром) и др.

8. Трансплантация органов и тканей, сосудистое и клапанное протезирование, использование аппаратов, в которых осуществляется контакт с кровью и последующее ее возвращение в организм (АИК, искусственная почка и т. п.).

9. Острые и подострые воспалительно-некротические и деструктивные процессы в легких, печени, поджелудочной железе, почках и других органах.

10. Сердечно-сосудистая патология: врожденные «синие» пороки, крупноочаговый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность с сердечной астмой, распространенный прогрессирующий атеросклероз сосудов (тромбоатерогенез), кавернозные и/или гигантские гемангиомы. Тромбозы глубоких вен голеней, ТЭЛА и др.

11. Иммунные и иммунокомплексные болезни: системная красная волчанка, геморрагический васкулит Шенлейна — Геноха, острый диффузный гломерулонефрит, ревматоидный артрит с висцеральными поражениями, криоглобулинемия и др.

12. Выраженные аллергические реакции лекарственного генеза.

13. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица).

14. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови.

15. Отравления гемокоагулирующими змеиными ядами.

16. Синдром повышенной вязкости крови при полиглобулиях различного генеза (гипоксия, легочная патология, артериовенозные шунты и др.).

17. Лекарственные ятрогенные формы при лечении препаратами, вызывающими агрегацию тромбоцитов, провоцирующими свертывание крови и снижающими ее противосвертывающий и фибринолитический потенциал, особенно при комбинированном характере воздействий — концентраты факторов свертывания (например, PPSB), большие дозы антибиотиков (ристомицин и др.), кортикостероидов, альфа-адреностимуляторов, эстрогено-прогестивные препараты, ЕАКК, в том числе неправильное применение антикоагулянтов и фибринолитиков, истощающее резервы AT III и компонентов фибринолиза («рикошетные» эффекты); при использовании препаратов дефибринирующего действия (арвин, анкрод, дефибраза и др.).

Многие авторы считают, что ДВС-синдром встречается при большинстве тяжелых заболеваний и терминальных состояний [Бокарев И. Н., 1980; Лычев В. Г., 1982], при далеко зашедших стадиях распространенного атеросклероза, осложненного крупноочаговым инфарктом миокарда, тромбоэмболиями, частыми приступами стенокардии, застойной сердечной недостаточностью [Комаров Ф. И. и др., 1980; Голиков А. П., Королева С. А., 1981; Лычев В. Г., 1984; Токарев И. Н. и др., 1989], при вирусном гепатите, бактериальной дизентерии, менингококковой инфекции, сальмонеллезе, лептоспирозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, пищевых токсикоинфекциях, тропических лихорадках и других заболеваниях [Патеюк В. Г., Кузник Б. И., 1982; Бунин К. В., Соринсон С. Н., 1983; Сиротин Б. З. и др., 1984; Рашинский М. И., 1984; Бочоришвили В. Г., 1988].

В последние годы обобщаются данные об особенностях течения ДВС-синдрома у онкологических больных [Кузин М. И. и др., 1981; Павловский Д. П., 1981; Sack et al., 1977]. При этом показано, что ДВС в том или ином варианте встречается при всех видах рака [Weick J. K., 1978].

Сравнительно часто встречается ДВС-синдром в гематологической практике. Почти в 100 % случаев он возникает при остром промиелоцитарном лейкозе [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1976], т. е. чаще, чем при всех других опухолях человека; при других видах острого лейкоза, особенно гранулоцитарного [Баркаган З. С. и др., 1978; Абдулкадыров К. М. и др., 1980; Kotschy et al., 1980], при хронических лейкозах [Архипов Б. А., 1983].

В наших исследованиях было показано, что частота возникновения ДВС-синдрома при лейкозах составляет в среднем 15—20 % и зависит от вида лейкоза, стадии развития, интенсивности проводимой цитостатической терапии [Лычев В. Г., 1975; Баркаган З. С., Лычев В. Г. и др., 1978]. ДВС-синдром нередко встречается при гемолитических анемиях и гемоглобинуриях.

Обобщаются и уточняются особенности ДВС при различных ситуациях в хирургической клинике, в частности при травматичных оперативных вмешательствах на легких, органах брюшной полости, магистральных сосудах, при глубоких венозных тромбозах и тромбоэмболиях легочной артерии [Савельев В. С. и др., 1979; Титова М. И., Авруцкий М. Я., 1981; Макацария А. Д., Добровольский В. И., 1981], при трансплантации органов и тканей у больных, оперированных в условиях экстракорпорального кровообращения [Авруцкий М. Я. и др., 1983; Гаврилов О. К., 1989].

В акушерско-гинекологической практике ДВС-синдром развивается особенно часто и носит традиционно тяжелый характер, он встречается при септическом аборте, осложненном шоком, хориоамнионите, послеродовом сепсисе, тяжелых формах токсикоза беременных, кесаревом сечении [Черная В. В., 1980; Макацария А. Д., 1981]. ДВС-синдром может развиваться у плода и новорожденного, если у матери данный синдром возник в связи с отслойкой плаценты [Фазылходжаева Г. К., 1983]. У детей ДВС-синдром наиболее часто развивается при инфекциях и сепсисе, осложненных стафилококковой деструкцией легких, при дыхательном дистресс-синдроме недоношенных, гемолитико-уремическом синдроме, врожденных «синих» пороках сердца [Степанов Э. А., Ширяев Н. Д., 1981; Баркаган З. С., Шойхет Я. Н., 1989]. В травматологической и реанимационно-анестезиологической практике ДВС-синдром развивается при различных видах шока — септическом, травматическом, геморрагическом, ожоговом, «турникетном», гемотрансфузионном [Шустер X. П. и др., 1981; Гуртовой Б. Л. и др., 1981], при острой операционной и черепно-мозговой травме [Евсеев Е. М., 1978; Тикк А. А., Ноормаа У. А., 1978], травматическом повреждении спинного мозга [Галахин К. А. и др., 1983], при политравме, а также у больных травматолого-ортопедического профиля [Пивоварова Л. П. и др., 1982; Цыбуляк Г. Н., 1990].

ДВС-синдром возникает при объемных гемотрансфузиях, переливаниях несовместимой крови, ожоговой болезни [Одесская Т. А. и др., 1982; Балуда В. П. и др., 1988], отморожениях [Котельников В. П., Мордов В. Н., 1989], острых отравлениях [Ананченко В. Г., 1979].

Уточняется роль ДВС при неспецифических заболеваниях легких [Александров О. В. и др., 1983; Ена Е. М. и др., 1990], бронхиальной астме, болезнях печени [Лопата Ю. М. и др., 1982; Anker et al., 1983], системных поражениях сосудов [Пшеничная К. И. и др., 1982; Баркаган З. С., 1988; Bick R. L., 1985], при заболеваниях почек и острой почечной недостаточности [Тареев Е. М. и др., 1982; Левин Г. С. и др., 1989] болезнях иммунных комплексов [Воробьев А. И. и др., 1979; Шебалин В. Н., Насонова В. А. и др., 1989], сахарном диабете [Смоленский В. С. и др., 1982], при эпилептическом статусе [Савин А. А., 1982]; заболеваниях кожи [Коляденко В. Г. и др., 1981], лучевой болезни [Сушкевич Г. Н., 1988].

1.4. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ДВС-СИНДРОМА

Несмотря на множество причинных факторов, реализация каждого из них в ДВС-синдром возможна лишь при наличии особых условий. Главным из них является интенсивное или длительное активирование коагуляционного потенциала крови, которое приводит к истощению и срыву противосвертывающих механизмов, в первую очередь антитромбина III и протеина С. Вследствие этого происходит свертывание крови преимущественно в зоне микроциркуляции, активирование фибринолиза, системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ — новое название взамен устаревшего термина «ретикулоэндотелиальная система», калликреин-кининовой системы, изменение гемодинамики, pH крови. Процесс проходит в несколько стадий (рис. 1). Активация коагуляционных механизмов приводит к гиперкоагуляции — I стадия ДВС-синдрома; она кратковременна (особенно при острых формах) и быстро может перейти в стадию гипокоагуляции вследствие свертывания и потребления плазменных коагуляционных факторов и тромбоцитов (III стадия). В этой же стадии максимально активируется фибринолиз. Между I и

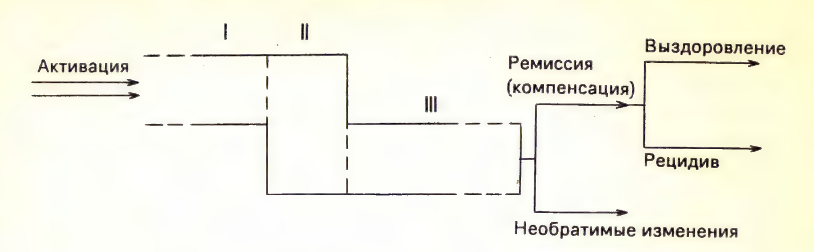


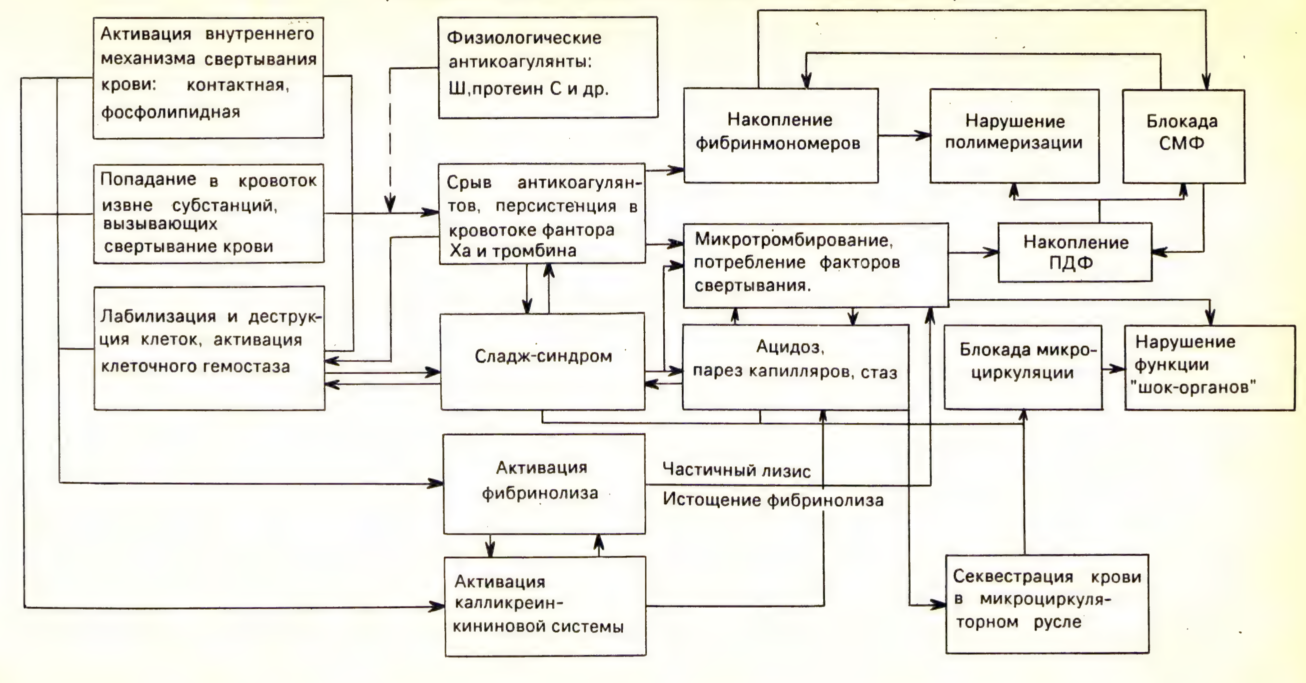
Рис. 1. Стадии (фазы) развития ДВС-синдрома.

III стадиями существует, как правило, очень непродолжительный (часы, минуты) промежуток времени (II стадия), характеризующийся нормокоагуляцией.

Основные механизмы активации системы гемостаза могут быть представлены следующим образом (схема 1):

1. Попадание в кровоток извне тромбопластиноподобных и иных субстанций, вызывающих свертывание крови, например при ряде акушерских патологических состояний («классический» акушерский тромбогеморрагический синдром), когда из матки в общий кровоток интенсивно поступают тромбопластические вещества, которыми в избытке богаты околоплодные воды, плацента, сам плод; при травматичных хирургических вмешательствах, особенно на паренхиматозных органах, при сепсисе, сопровождающемся интенсивным выходом протеаз, активирующих протромбин, из микроорганизмов (стафилокоагулазы). Бактериальные эндотоксины могут резко активировать прокоагулянтную активность лейкоцитов и фактор XII [Niemetz, Morrison, 1977; Kay L. A., 1988], что способствует большему и разнонаправленному активированию системы гемостаза. Резкое активирование свертывания вызывается попаданием в кровоток трипсина (при остром панкреатите), других протеаз и пептидаз (при обширных некрозах, деструкциях, разможжениях). Аналогичный механизм развития имеет ДВС-синдром при аутореинфузиях крови, излившейся в полость (например, в брюшную) во время операции, в ней содержатся не только микроагрегаты клеток, но и тромбопластиноподобные субстанции, концентрация которых пропорциональна степени травматичности произведенной операции. Использование фильтров, предназначенных для предупреждения попадания в кровоток микроагрегатов клеток, в подобных ситуациях малоэффективно.

СХЕМА 1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА РАЗВИТИЯ ДВС-СИНДРОМА (ПРЕРЫВИСТАЯ ЛИНИЯ — ИНГИБИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ)



2. Активация внутреннего механизма свертывания крови через плазменные факторы контакта — фактор XII, фактор XI и клеточное звено гемостаза (фосфолипидная активация). При атеросклерозе сосудов и поражении эндокарда происходит постоянная активация контактной фазы свертывания крови; параллельно с этим идут процессы внутрисосудистой адгезии и агрегации тромбоцитов с выходом в кровоток тромбоцитарных факторов (ТФ-3, ТФ-4 и др.), аденозиндифосфата и серотонина, вызывающих вторичные «волны» агрегации и адгезии, происходит местное свертывание крови, которое может перейти в ДВС-синдром и в явный тромбоз. Адреналин и его аналоги вызывают прямую активацию фактора XII и тромбоцитов.

При гемоцитолитических синдромах (острых или рецидивирующих) в кровоток выходит масса «тромбопластинового материала», активным действующим началом которого являются фосфолипиды, активирующие внутренний механизм свертывания крови. Контактная и фосфолипидная активация свертывания лежит и в основе развития ДВС-синдрома, возникающего при экстракорпоральном кровообращении, гемодиализе (искусственная почка), протезировании сосудов и клапанов сердца. Вероятность его развития зависит от следующих факторов: 1) количества крови, проходящей через аппарат; 2) времени контакта крови с аппаратом; 3) качества (степени тромбогенности) материала аппарата.

При трансплантации органов и тканей отторжению трансплантата предшествуют нарушения кровоснабжения в пересаженном органе, проявляющиеся множественным микротромбированием сосудов, стазом крови в капиллярах, агрегацией клеток. Это характерно для аллергических реакций, развивающихся по типу феномена Санарелли — Шварцмана, одним из основных звеньев которого является ДВС-синдром вследствие контактной и фосфолипидной активации свертывания крови.

3. Большое значение в формировании ДВС-синдрома имеет агрегация клеток крови (сладж-синдром), особенно в зоне микроциркуляции. Длительное существование такой агрегации может привести к интенсивному освобождению клеточных «тромбопластинов», нарушению микроциркуляции, ацидозу; выходу тканевых факторов активации системы гемостаза, что способствует развитию множественного микротромбирования и ДВС-синдрома. Это наблюдается

при шоках, сопровождающихся падением сердечного выброса (кардиогенный шок), полиглобулиях (эритремии, симптоматические эритроцитозы), тромбоцитозах и т. п. Диссеминированная агрегация тромбоцитов лежит и в основе болезни Мошковица.

В генезе инфекционно-токсических воздействий большое значение придается активации гранулоцитов, макрофагов и моноцитов с генерацией в последних прокоагулянтной субстанции и поступлением ее в кровоток. К этому следует добавить повреждение эндотелиальных клеток, особенно интенсивно происходящее при ацидозе, агрегации клеток, воздействии токсинов, комплексов антиген — антитело, тромбина и других протеаз, что еще более усугубляет гемокоагуляционные нарушения, блокаду микроциркуляции и ведет к манифестации ДВС-синдрома.

Таким образом, рассмотренные выше механизмы активации гемостаза приводят к формированию различных патогенетических вариантов ДВС-синдрома, нередко существенно различающихся между собой. Так, например, во 2-й группе «акушерская модель» значительно отличается по некоторым важным патогенетическим моментам от «трипсиновой», а та в свою очередь — от «септической». Включение любого из этих основных механизмов активации может вести к прогрессирующему наращиванию коагуляционного потенциала крови, стойкой гиперкоагуляции, являющейся I стадией ДВС-синдрома. Появление в кровотоке достаточного количества активированного фактора X при отсутствии должного его инактивирования неуклонно ведет к превращению протромбина в тромбин и накоплению последнего в кровотоке. Напомним, что некоторые протеазы, например стафилокоагулазы, действуют прямо на протромбин, минуя стадию активации фактора X. Срыв противосвертывающих механизмов обусловливает переход процесса во II стадию — фазу нарастающей коагулопатии потребления (см. рис. 1), которая может характеризоваться нормокоагуляцией вследствие сочетания, с одной стороны, повышенного коагуляционного потенциала (короткая активация факторов VIII, V, наличие активного фактора X и тромбина), а с другой — начинающегося потребления плазменных факторов свертывания (протромбина, фибриногена) и тромбоцитов. II стадия, а при острых ДВС-синдромах и I, очень скоротечна и при обычном течении быстро переходит в III стадию выраженной гипокоагуляции и коагулопатии потребления. Механизм развития гипокоа-

гуляции сложный. Быстрое нарастание концентрации тромбина приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, некоторые из которых не успевают полимеризоваться и, имея активные N-терминали, могут соединяться с «родительскими» молекулами фибриногена с образованием макромолекулярных комплексов. Идущий параллельно процесс активации фибринолиза достигает в этой стадии своего максимума; во всех сосудах наблюдается активный лизис тромбов, вследствие чего в кровотоке накапливаются продукты деградации фибрина. Вместе с тем часть плазмина устремляется «по пути наименьшего сопротивления», расщепляя фибриноген и другие нестабилизированные продукты его превращения — фибрин-мономеры, комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном, что иногда неверно именуют «патологическим» фибринолизом, острым фибринолитическим состоянием, тогда как это побочный эффект биологически целесообразной фибринолитической реакции. Плазмин нарушает связи между определенными аминокислотами, имеющимися и в фибрине, и в его предшественниках. Одновременно происходит фибринолиз и фибриногенолиз, что приводит к еще большему накоплению в кровотоке продуктов деградации фибрина и фибриногена, часть из которых интенсивно выводится системой мононуклеарных фагоцитов. Другая же часть вследствие близости активных концевых структур соединяется с молекулами фибрин-мономеров, препятствуя их дальнейшей полимеризации. Таким образом формируются растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), причем часть из них (в составе которых высокомолекулярные фрагменты фибриногена) плохо свертываются, а остальные не свертываются тромбином. Вследствие этого тромбин как бы лишается субстрата, на который он должен действовать; это состояние иногда ошибочно трактуют как полную афибриногенемию.

Генез нарушений конечной фазы свертывания, обусловливающих гипокоагуляцию, связан со следующими факторами: 1) убыль (потребление) фибриногена в микротромбы, сгустки и агрегаты вследствие его свертывания; 2) блокирование полимеризации фибрин-мономеров и фибриногена, ведущее к образованию различных тромбинрезистентных комплексов; 3) фибринолиз.

Все это приводит к такому состоянию, когда кровь, вытекающая из поврежденного сосуда или взятая в пробирку, часами не свертывается, в то время как зона микроциркуляции или аппарат для гемодиализа забиты микротромбами и агрегатами клеток.

Развивающаяся в этой стадии кровоточивость носит нередко «неудержимый» характер и связана с патологией тромбоцитов — тромбоцитопатия потребления [Lasch H. G., 1972]. Большое количество тромбоцитов при этом потребляется в микротромбы, уходит в агрегаты, вследствие чего число циркулирующих в крови кровяных пластинок резко падает. Наблюдается также своеобразная дисфункция тромбоцитов, обусловленная тем, что в кровотоке остаются наименее активные в функциональном отношении кровяные пластинки, а также тем, что образующиеся в большом количестве ПДФ ингибируют агрегацию тромбоцитов. При ДВС-синдроме зависимость геморрагий преимущественно от дисфункции тромбоцитов и их дефиците подтверждается также следующими наблюдениями: 1) при ДВС-синдроме чаще всего имеет место кровоточивость оболочек, кровоизлияния в кожу, что характерно для тромбоцитопатий; 2) снижение уровня плазменных факторов свертывания крови XII, IX, VIII, фибриногена до 10—20 % от нормы не сопровождается спонтанной кровоточивостью, а геморрагии из поврежденных сосудов еще не становятся более обильными [Баркаган З. С. и др., 1971].

Третья стадия ДВС-синдрома нередко является критической. При выраженном (декомпенсированном) ДВС-синдроме сложные ответные биологические реакции (фибринолиз, расчищающий микроциркуляцию, выведение коагуляционных и иных продуктов распада системой фагоцитирующих макрофагов, щелочное буферирование, местный гемостаз и т. д.) даже при корригирующих лечебных мероприятиях нередко оказываются неэффективными, особенно если полностью не ликвидирована причина, вызвавшая ДВС-синдром. Наиболее часто и тяжело поражаются органы с развитой капиллярной системой — легкие, почки, печень и др.

На аутопсии в органах находят ишемические и геморрагические инфаркты, множественные кровоизлияния. Тромбы могут не определяться визуально вследствие их малого размера и посмертного фибринолиза. При гистологическом и гистохимическом исследовании находят стаз и агрегаты форменных элементов крови, экстравазаты, множественные отложения фибрина внутри сосудов и под эндотелием капилляров [Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1989].

При более благоприятном течении и рациональных терапевтических мероприятиях наблюдается обратное развитие процесса — восстановление кровообращения в пора-

женных зонах, ведущее при сокращении продукции тромбина к быстрому повышению уровня гемостатических факторов (фибриногена, протромбина) и тромбоцитов без дополнительного введения их извне.

До 70-х годов основное внимание исследователей генеза ДВС было сосредоточено на изучении различных механизмов активации системы гемостаза и выяснении особенностей последующего потребления отдельных коагуляционных факторов и тромбоцитов, а противосвертывающие механизмы практически не принимались во внимание.

Важное значение имело открытие ведущей роли антитромбина III (AT III) в поддержании жидкого состояния крови, предупреждении тромбоэмболий и других видов внутрисосудистого свертывания. Наиболее очевидным это стало после установления того факта, что на долю AT III приходится около 70—80 % всей первичной антикоагулянтной активности крови и что именно этот белок является основным плазменным кофактором гепарина [Abildgaard U., 1979; Rosenberg R. D., 1989].

Несмотря на то что первая публикация, посвященная наследственному дефициту AT III, появилась в 1965 г. [Egeberg, 1965], широкое изучение роли этого белка в генезе тромбозов, тромбоэмболий и ДВС-синдрома началось лишь с середины 70-х годов.

Оказалось, что AT III инактивирует тромбин, фактор Xa, а также другие сериновые протеазы, участвующие в свертывании крови,— фактор XIIa, XIa и IXa; фактор VII также ингибируется AT III, но лишь в присутствии гепарина. AT III способен также инактивировать сериновые протеазы других плазменных ферментных систем — кининовой (калликреин), фибринолиза (плазмин), комплемента.

В 1978 г. З. С. Баркаган и К. М. Бишевский предложили классификацию физиологических антикоагулянтов, подразделяемых на первичные и вторичные. К первичным физиологическим антикоагулянтам относят те, которые синтезируются в организме специально для осуществления этой единственной функции; вторичные образуются из компонентов другой функциональной направленности — из факторов свертывания, других белков в результате их протеолиза в процессе свертывания крови, фибринолиза и активации других ферментных систем [Баркаган З. С., 1988; Бишевский К. М., 1984; Kwaan H. C., 1989].

Основные физиологические антикоагулянты

Наименование	Ведущие механизмы действия
Группа А. **Предшествующие (первичные)**	
Антитромбин III (относительная молекулярная масса 65 000)	α_2-глобулин, прогрессивно действующий ингибитор тромбина, факторов Xa, IXa, XIa, XIIa. Основной плазменный кофактор гепарина. Слабый ингибитор плазмина и калликреина
Гепарин (относительная молекулярная масса 4000—9000)	Сульфатированный полисахарид, образует комплексы с АТ III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия; ингибитор самосборки фибрин-мономеров
Протеин С и S	К-витаминозависимые антикоагулянты. Ингибирует факторы VIIIa и Va
α_1-антитрипсин (относительная молекулярная масса 54 000)	Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина, калликреина
Ингибитор компонента C1 комплемента (относительная молекулярная масса 104 000)	Те же
Тромбомодулин	Мембранный белок, инактивирующий тромбин, участвующий в активации протеина С
α_2-макроглобулин (относительная молекулярная масса 750 000)	Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина
«Контактный ингибитор» (относительная молекулярная масса 750 000)	α_2-глобулин: инактивирует фактор XIa
Антитромбопластины	Ингибиторы комплекса факторов II, VIIa
Липидный ингибитор	Сфингомиелин (фосфоинозин) — конкурентный ингибитор фактора 3 тромбоцитов
Фосфатидилсерин	Ингибитор тромбиногенеза
Ингибитор полимеризации фибрин-мономеров (относительная молекулярная масса 1750)	Ингибитор самосборки фибрина
Группа Б. **Образующиеся в процессе протеолиза (вторичные)**	
Антитромбин I	Фибрин. Сорбирует и инактивирует тромбин и фактор Xa
Метафактор Va	Ингибитор фактора Xa
Метафактор XIa	Ингибитор комплекса факторов XIIa — XIa
ПДФ (фрагменты D и D-димеры)	Ингибиторы самосборки фибрина, фибринолиза и агрегации тромбоцитов
Фибринопептиды	Продукты протеолиза фибриногена тромбином, ингибируют тромбин

На всех этапах свертывания крови (рис. 2) функционируют механизмы самоограничения этого процесса, при этом одни и те же факторы могут выступать вна-

Внешний путь

Внутренний путь

ВМК

Контакт, субэндотелий

Тканевый фактор

Прекалликреин

XIIa

XII

Плазминоген

Плазменные липопротеины

Калликреин

XII

Плазмин

ВМК

C_3

Фибринолиз

IX

XI + XIIa, S + калликреин

Тканевый фактор

$C_{5в}$ C_9

Ca^{2+} VII VIIa

XIa

IXa

Ca^{2+}

VIIIC=ФВ

—IIa

X XA X+VIIIa+IXa

Ca^{2+}

II

ФВ

V

$Ф_{1,2}$

IIa II + Va + XA

Ca^{2+}

XIII

Ca^{2+}

XIIIa

$Ф_п$ A,B

РФМК

I Iм I_o I

I

Ингибиторы самосборки и агрегации протофибрилл

Рис. 2. Схема свертывания крови [Баркаган З. С., Кузник Б. И., 1989].

чале как коагулянты, а затем — как антикоагулянты [Murano G., 1980]. Недостаточно определено пока физиологическое значение некоторых недавно открытых антикоагулянтов — липидного ингибитора тромбиногенеза — фосфатидилсерина [Терсенев О. А., Бышевский А. Ш., 1981], ингибитора самосборки фибрина, обнаруживаемого в плазме, сосудистой стенке и в других тканях [Бышевский А. Ш., Чирятьев Е. А., 1982]. Антикоагулянт из стромы эритроцитов (относительная молекулярная масса 33 600) ингибирует и начальные, и конечные этапы свертывания крови, блокируя при этом коагулирующий эффект ядов некоторых змей (щитомордника, эфы), который не ингибируется гепарином и его комплексом с АТ III [Лычев В. Г. и др., 1981].

Интересным представляется также следующий факт, обнаруженный в последние годы. Активированные факторы свертывания, являющиеся кофакторами ферментных реакций (факторы IIIa, Va), могут ингибироваться протеином С (заново «открытым» аутопротромбином II-A), который активируется при образовании первых незначительных концентраций фактора Xa и тромбина. Этот К-витаминозависимый протеин способен удалять активированные факторы Va и VIIIa из энзимных комплексов и тем самым лимитировать образование фактора Xa и тромбина. Врожденный дефицит протеина С может сопровождаться тромбоэмболическим синдромом [Mammen E. F., 1984; Browse N. L. et al., 1988]. Однако все перечисленные антикоагулянты играют значительную меньшую роль в ингибиции процесса свертывания крови, что еще раз подчеркивает главенствующее значение АТ III среди всех других известных ингибиторов гемокоагуляции [Neri S., Gian G., 1989].

Активность АТ III в плазме в физиологических условиях варьирует в весьма ограниченном диапазоне — от 85 до 115 %, мало завися от методики ее определения. При этом обнаружена высокая корреляция ($r = 0,85$) функциональной активности АТ III и количественного содержания его антигена в плазме. Период полужизни АТ III в циркулирующей крови составляет $54,7 \pm 3,1$ ч.

В настоящее время считается доказанным, что вне связи с АТ III гепарин в обычных концентрациях практически не проявляет свой антикоагулянтный эффект



Рис. 3. Основные эффекты действия антитромбина III (AT III) и протеина C (сплошными линиями показан ингибирующий эффект, прерывистыми — активирующий).

[Бишевский К. М., 1984]. Под влиянием гепарина AT III трансформируется из медленно действующего («прогрессивного») в ингибитор быстрого или немедленного действия. Причем одна молекула гепарина способна каталитически активировать около 150 молекул AT III [Rosenberg R. D., 1977].

Изучение особенностей ингибирующего эффекта AT III и его комплекса с гепарином привело к раскрытию новых важных сторон их действия в условиях активации коагуляционного каскада. Показано, что при активации свертывающих механизмов происходит неуклонное и очень интенсивное нарастание количества активированных факторов свертывания, в силу чего 5 ЕД фактора Xa более тромбогенны, чем 100 ЕД тромбина. Поэтому предотвратить свертывание, оборвать его с помощью комплекса AT III — гепарин значительно проще и надежнее на ранних этапах свертывания крови (рис. 3) — образовании факторов IXa и Xa [Abildgaard U., 1979]. Подчеркивается, что 1 мкг указанного ингибитора нейтрализует 32 ЕД фактора Xa. Это равнозначно предупреждению образования примерно 1600 ЕД тромбина; на нейтрализацию последнего расходуется уже 73 мкг антикоагулянта.

Эффект влияния очень малых количеств гепарина на фактор Xa послужил теоретическим обоснованием для применения «мини-доз» гепарина с целью профи-

лактики венозных тромбоэмболий и других видов тромбообразования. Глубокий врожденный дефицит AT III несовместим с жизнью, поскольку неизбежно ведет к развитию уже в молодом возрасте тяжелого тромбоэмболического синдрома [Marx R., 1981; Speiser W., 1989]. Показано, что спонтанные тромбозы и эмболии закономерно наблюдаются уже при снижении AT III до 40—60 %. Для сравнения напомним, что снижение уровня любого из плазменных факторов свертывания (XI, IX, VIII, фибриногена и др.) до 10—20 % от нормы, как правило, не сопровождается спонтанной кровоточивостью. Этот факт показывает явную функциональную неравнозначность, существующую в организме человека между факторами свертывания и противосвертывания, обеспечивающими жидкостное состояние крови [Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1982]. Менее глубокие нарушения последних в прогностическом плане являются гораздо более опасными для жизни человека, чем аналогичный дефицит факторов коагуляции.

Начиная с середины 70-х годов появились первые работы, в которых приводились данные по изучению AT III при ДВС-синдроме [Баркаган З. С. и др., 1978; Баркаган З. С., Лычев В. Г., Бишевский К. М., 1979; Кузин М. И. и др., 1979; Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1979; Thaler E., 1977; Bick R. L. et al., 1977; Abildgaard U., 1979]. В этих и последующих многочисленных публикациях было окончательно подтверждено закономерное снижение уровня AT III в ходе ДВС-синдрома вследствие его расходования на нейтрализацию тромбина и других плазменных сериновых протеаз [Макацария А. Д., 1981; Добровольский В. И., 1983; Бишевский К. М., 1984; Thaler E., Lechner K., 1981; Lämmle B. et al., 1983].

Этот факт имел большое значение для понимания ведущих механизмов патогенеза и явился основанием для разработки принципиально новых методов терапии ДВС-синдрома, поскольку снижение AT III способствует прогрессированию внутрисосудистого свертывания и создает гепаринорезистентность разной степени выраженности.

Противосвертывающие механизмы в патогенезе ДВС-синдрома не ограничиваются лишь потреблением AT III, а являются, по-видимому, значительно более сложными. Некоторые авторы полагают, что сни-

жение уровня AT III при тяжелых заболеваниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, может происходить не только вследствие потребления, но и в результате нарушения его синтеза. Более того, у больных с ДВС-синдромом, развившимся на почве злокачественных опухолей, уровень AT III может оставаться нормальным или даже повышенным, что связывается с повышением уровня α_2-глобулина у данного контингента больных. Некоторыми авторами было показано, что иммунологическое определение AT III при ДВС-синдроме дает завышенные по сравнению с функциональными методами результатами [Coller B. S., 1989]. Это объясняется образованием функционально инертных комплексов AT III с тромбином и другими плазменными сериновыми протеазами, регистрируемых иммунологическими тестами.

После установления факта, свидетельствующего о реализации антикоагулянтного действия гепарина лишь при взаимодействии с AT III, можно было ожидать, что именно уровень последнего в наибольшей степени отражает гепарин-кофакторную активность плазмы. Однако исследования последних лет показывают, что подобное соответствие наблюдается далеко не всегда [Баркаган З. С., 1981; Мазырко А. В., 1983; Бишевский К. М., 1984]. Принципиально важным явилось обнаружение возможности синтеза в организме качественно аномальных молекул AT III, у которых существенно нарушено сродство к гепарину, что дало основание G. Sas и соавт. (1980) выделить две основные формы наследственной тромбофилии: обусловленной дефицитом AT III и его функциональными аномалиями. В связи с этим становится ясной необходимость комплексного определения AT III и гепарин-кофакторной активности, тем более что существуют другие, отличные от AT III, плазменные носители гепарин-кофакторной активности [Rosenberg R. D., 1989].

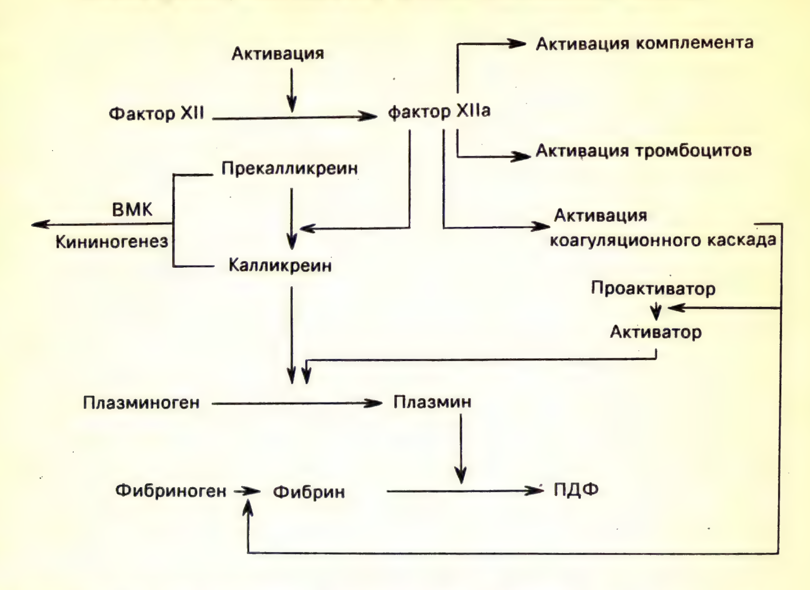
К важным противосвертывающим факторам наряду с физиологическими антикоагулянтами многие авторы относят плазминоген, его активаторы и другие компоненты защитных фибринолитических реакций, также поддерживающих жидкостное состояние крови [Лакин К. М., Балуда В. П., 1981]. Показательно, что наследственные аномалии плазминогена и его активатора сопровождаются наклонностью больных к рециди-

вирующим тромбозам [Aoki N., 1984]. Функционирование данных механизмов может осуществляться как на основе ферментативного, так и неферментативного фибринолиза [Ляпина Л. А., 1982; Кудряшов Б. А. и др., 1981].

Большую роль в понимании множественных ишемических и тромботических нарушений при ДВС-синдроме сыграло установление факта потребления и истощения плазминогена и других компонентов фибринолитической системы [Paramo J. A., Gaffney P. J., 1989]. В связи с этим некоторые специалисты говорят о необходимости пересмотра традиционно сложившегося представления о III фазе ДВС лишь как о гиперфибринолитической [Баркаган З. С., 1988].

Многие авторы справедливо подчеркивают особую важность баланса между интенсивностью свертывания крови и активностью фибринолиза при ДВС-синдроме: первый механизм может обусловливать возникновение ишемических и тромботических явлений, а второй — вести к манифестации геморрагического синдрома [Astrup T., Jeapersen J., 1984]. В пользу данного мнения говорит также частое развитие выраженной кровоточивости при врожденном дефиците ингибитора фибринолиза α_2-антиплазмина. Соотношение коагуляции и фибринолиза, его изменения в ту или иную сторону во многом зависят от сложных взаимодействий активаторов, субстратных факторов и их ингибиторов в процессе внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза, от реакции других взаимодействующих с ними протеолитических механизмов [Sakuragawa N., 1981]. Закономерное участие практически всех плазменных ферментных систем в развитии ДВС-синдрома дало основание некоторым авторам говорить о нем как о «диссеминированном внутрисосудистом протеолизе» [Bick R. L., 1978] или «плазменном протеазном взрыве» [Баркаган З. С. и др., 1988], учитывая универсальность некоторых ингибиторов (например, AT III) для ряда протеолитических систем (свертывания, фибринолиза, калликреин-кининовой и др.). Вместе с тем следует подчеркнуть, что в настоящее время доказана и определенная «специализация» указанных ингибиторов. Установлено, что, несмотря на выраженную универсальность AT III, основное его назначение состоит в контроле за механизмами свертывания крови (нейтрализация тромбина и фактора Xa), а в торможении фибринолитических реакций главная роль принадлежит быстродействующему ингибитору плазми-

СХЕМА 2. ТРИГГЕРНАЯ РОЛЬ ФАКТОРА XII В АКТИВАЦИИ ФИБРИНОЛИЗА, СВЕРТЫВАНИЯ, ДРУГИХ ПЛАЗМЕННЫХ СИСТЕМ



на — α_2-антиплазмину [Aoki N., Harpel P. C., 1984; Warr T. A. et al., 1989].

В последние годы нами были получены данные, свидетельствующие о том, что срыв основных противосвертывающих механизмов — истощение AT III, плазминогена, базисного XIIa-зависимого фибринолиза — происходит уже в I фазе ДВС-синдрома [Лычев В. Г., 1986]. В этой же фазе отмечается наиболее низкий уровень гепаринкофакторной активности плазмы (высокая гепаринорезистентность) наряду с выраженной внутрисосудистой активацией тромбоцитов. Эти обстоятельства и определяют дальнейшее прогрессирование ДВС.

Наиболее «ранимыми» являются AT III и XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa—ЗФ): будучи нарушенными уже на ранних этапах формирования ДВС-синдрома, они еще больше страдают в III его фазе. Показательно, что нарушения XIIa-ЗФ наблюдаются и при нормальном уровне плазминогена. Это свидетельствует о более раннем истощении промежуточных компонентов — прекалликреина и высокомолекулярного кининогена, через которые опосредуется XIIa-ЗФ (схема 2).

Интересным представляется также тот факт, что в III фазе ДВС-синдрома отмечается значительное увеличение

Таблица 1. **Показатели эхитоксового теста в разные фазы развития ДВС-синдрома**

Фаза	АПТВ,с	Эхитоксовый тест			
		абсолютные значения, с	укороче-ние, %	норма, %	удлинение, %
I	37,4	23,2	58,3	25,0	16,7
II	46,4	25,9	47,1	41,2	11,7
III	69,2	36,7	21,4	28,6	50,0
Контроль	45,7	30,0	—	100,0	—

гепарин-кофакторной активности плазмы, несмотря на прогрессирующее снижение уровня АТ III. Таким образом, если в I фазе отмечаются признаки явной гепаринорезистентности, то в III фазе можно говорить о развитии своеобразного феномена повышенной чувствительности плазмы больных к гепарину. Это чрезвычайно важное обстоятельство необходимо учитывать при выборе тактики лечения и дозировки гепарина. Появление данного феномена может быть связано с тем, что в III фазе ДВС-синдрома в крови падает концентрация активированных факторов коагуляции (Ха, тромбин), на нейтрализации которых расходовалась значительная часть АТ III. В результате свободные рецепторные участки могут увеличивать аффинность АТ III к гепарину, обусловливая повышение общей гепарин-кофакторной активности (ГКА) плазмы. Усиление ГКА может быть связано и с другими плазменными компонентами или с уменьшением содержания антигепариновых субстанций, например ТФ-4. Нами совместно с З. С. Баркаганом и Л. П. Цывкиной получены данные о динамике скрытой (потенциальной) гиперкоагуляции в процессе развития ДВС под действием яда многочешуйчатой эфы.

Оказалось, что, по данным эхитоксового теста, достоверные признаки стойкой гиперкоагуляции остаются во II, а у 21,4 % больных даже в III фазе ДВС-синдрома (табл. 1). Если же учитывать случаи с нормальными результатами эхитоксового теста, то окажется, что примерно у половины больных в фазе глубокой гипокоагулемии регистрируются не удлиненные, а укороченные или неизмененные показатели данного теста.

N. Sakuragawa и соавт. (1981) показали, что укорочение времени свертывания в тесте с ядом эфы обусловлено способностью последнего взаимодействовать с предварительно активированными в кровотоке факторами

(претромбином I и др.). В связи с этим можно говорить о циркуляции в крови активированных факторов свертывания даже в фазе выраженной гипокоагулемии у значительной части больных с ДВС-синдромом.

Вместе с тем у некоторых больных было отмечено удлинение времени свертывания в тестах с ядами эфы (прямая активация протромбина) и щитомордника (тромбиноподобное действие) даже при нормальных показателях уровня фибриногена, тромбинового, протромбинового времени и отсутствии гипокоагуляционных сдвигов по данным АПТВ. Подобные изменения свидетельствуют о наличии качественных (молекулярных) аномалий факторов свертывания [Доклад ВОЗ, 1975; Stocker K., Meier J., 1989]. Таким образом, можно говорить о формировании у больных с ДВС-синдромом не только дефицита, но и функциональной неполноценности факторов свертывания — фибриногена и протромбина — по типу приобретенных форм дисфибриногенемии и диспротромбинемии. Оказалось также, что аналогичные качественные дефекты могут быть и у основных противосвертывающих факторов — АТ III и плазминогена [Лычев В. Г., 1987]. Интересно, что при этом происходит временная потеря чувствительности (или значительное снижение) АТ III к гепарину и плазминогена к стрептокиназе. Доказательством приобретенного вторичного характера качественных дефектов указанных факторов является то, что все они полностью исчезают после купирования ДВС-синдрома.

Исследования последних лет убедительно показывают, что у больных с различными по происхождению вариантами ДВС-синдрома (септическим, травматическим, акушерским и др.) в процессе их формирования и развития отмечается ряд принципиально общих закономерностей: срыв и прогрессирующее истощение основных противосвертывающих факторов — АТ III, протеина С, компонентов фибринолитической системы и некоторых других. Развитию процесса способствуют частичная или полная блокада системы фагоцитирующих макрофагов, нарушения микроциркуляции с повреждением жизненно важных органов и тканей.

Вместе с тем при разных этиопатогенетических вариантах ДВС-синдрома имеются и существенные отличия, связанные как со спецификой пусковых механизмов, так и с отличительными особенностями патогенеза — преобладание свертывания крови, фибринолиза или агрегации клеток, наличие различных форм гепаринорезистентности и др. Раскрытие общих закономерностей и частных отличи-

тельных особенностей различных клиникоэтиопатогенетических вариантов ДВС-синдрома позволяет в настоящее время разработать оптимальную патогенетически обоснованную стратегию ведения больных, диагностику и рациональную терапию.

Глава 2

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Клинические проявления ДВС-синдрома связаны с ишемическими (тромботическими) и геморрагическими повреждениями органов и тканей, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, кожа, слизистые оболочки), и характеризуются их дисфункцией и кровоточивостью различной степени. При этом надо иметь в виду закономерное наслоение симптомов основного заболевания, явившегося причиной развития ДВС-синдрома. Наиболее часто страдают легкие и/или почки с развитием острой легочно-циркуляторной недостаточности (одышка, цианоз, признаки ателектазов и инфарктов, застойных явлений в легких и т. п.) и острой почечной недостаточности. Характерным для ДВС-синдрома является сочетание дисфункции двух и более органов, например печени и почек, легких и почек, надпочечников, кожи и желудочно-кишечного тракта и т. п. Следует отметить, что надпочечниковая недостаточность обусловлена тромбогеморрагическими поражениями вещества надпочечников и чаще наблюдается при септических вариантах ДВС-синдрома (в особенности менингококковом сепсисе у детей — синдром Уотерхауса — Фридериксена).

Клиническая картина ДВС-синдрома по набору проявлений и степени выраженности может значительно варьировать — от мультисимптомных, клинически манифестирующих, до субклинических, малосимптомных и даже (на начальных стадиях) клинически бессимптомных форм. В развернутом виде она может характеризоваться сочетанием всех или большинства ведущих клинических признаков ДВС-кровоточивости, острой дисфункции ряда жизненно важных органов, явлений коллапса или шока, тромбоэмболий, микроваскулярных тромбозов с развитием инфарктов органов и тканей, в том числе кожи с симметричными ее некрозами и гангреной.

Одним из наиболее частых, хотя и необязательных проявлений этого синдрома является кровоточивость, которая, по нашим данным, отмечается в среднем у 55—75 % больных. Наблюдаются кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки (ретинальные, в конъюнктиву, полость рта), желудочно-кишечные, маточные, почечные кровотечения, субкапсулярные печеночные гематомы (чаще у новорожденных), внутримышечные, субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, легочное кровохарканье, кровоизлияния в плевру. Тромботические (ишемические) расстройства могут проявляться периферическими симметричными некрозами кожи, ретинальными артериальными и венозными тромбозами, микроваскулярными тромбозами желудочно-кишечного тракта с развитием острых язв, мезентериальными тромбозами с развитием инфарктов кишечника; артериальными и венозными тромбозами печени в виде синдрома Бадда — Киари, некроза печеночной ткани (желтуха и др.); микроинсультами, тромбозами спинальных артерий с соответствующей неврологической симптоматикой; синдромом Труссо, небактериальным тромботическим эндокардитом с муральными тромбами, острым инфарктом миокарда, периферическими артериальными тромбозами и эмболиями; инфарктами селезенки, почек, а также мышечно-скелетными поражениями ишемического характера вплоть до асептических некрозов головки бедра.

Большое значение для диагностики имеют немотивированные геморрагии разной локализации от небольших кровоизлияний в слизистые оболочки и кожных петехий до массивных кровотечений из желудочно-кишечного тракта, мочеполовых путей, мест оперативных вмешательств и травматического воздействия различного характера.

Наиболее тяжелым проявлением ДВС-синдрома является шок (коллапс), в основе которого лежат нарушения гемокоагуляции и блокада микроциркуляции в жизненно важных органах и тканях. При этом следует помнить о том, что ДВС может осложняться шоком, а шок практически всегда сопровождается ДВС-синдромом [Raby C., 1970]. В наших исследованиях шок осложнял течение ДВС-синдрома у 15—20 % больных, именно у них отмечались и наиболее высокие показатели летальности.

Существует сравнительно большая группа больных с ДВС, у которых в течение определенного времени могут не наблюдаться клинические проявления этого синдрома. Это так называемые латентные (скрытые) варианты ДВС-синдрома. Диагностика их осуществляется исключительно на

основании данных специальных исследований. В наших наблюдениях такие больные составили около 10—15 %, однако возможно, что число их значительно больше, так как эти случаи редко диагностируются.

2.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Специфических симптомов ДВС-синдром не имеет, однако при наличии у больного указанных выше проявлений диагноз может быть поставлен клинически. При этом чем выраженнее и разнообразнее данные проявления, тем с большей уверенностью можно говорить о развитии ДВС, ровно как и о большей тяжести и опасности этого синдрома для жизни больного.

Если у больного отмечаются множественные геморрагии, острая недостаточность функции ряда органов (почек, легких), а тем более шок и несвертываемость крови, поставить диагноз не составляет труда, но это диагностика поздняя и нередко уже бесполезная, так как у врача уже нет возможности своевременно назначать адекватную патогенетическую терапию. Многие формы ДВС, воспринимаемые как острые, острейшие и молниеносные, на деле нередко являются лишь финальным проявлением латентно или стерто протекавших до этого этапов развития данного синдрома [Баркаган З. С., 1988].

На начальных этапах распознавания ДВС большое значение имеет ситуационная диагностика [Баркаган З. С., Лычев В. Г. и др., 1986]. Она основывается на тщательном анализе клинической ситуации и знании круга основных заболеваний, при которых наблюдается наиболее частое и закономерное развитие ДВС-синдрома. Так, например, наличие у больных острого промиелоцитарного лейкоза, грамотрицательного сепсиса, выраженного гемолитико-уремического синдрома Гассера, эмболии околоплодными водами, тяжелой ожоговой болезни, кардиогенного или анафилактического шока почти в 100 % случаев предопределяет развитие ДВС-синдрома. Применение принципов ситуационной диагностики у большой группы больных с подозрением на ДВС-синдром показало, что более чем в 83 % случаев диагноз был в дальнейшем подтвержден лабораторно [Лычев В. Г., 1985]. Таким образом, ситуационная диагностика является методом первичной врачебной экспертизы и экспресс-оценки «ДВС-опасности».

Основой для распознавания ДВС-синдрома и его верифи-

СХЕМА 3. ОБЩАЯ СТРУКТУРА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДВС-СИНДРОМА



кации являются специальные лабораторные методы исследования. Нами разработана трехэтапная система диагностики ДВС-синдрома, алгоритм которой в общем виде представлен на схеме 3. В нем отражена последовательность анализа принадлежности имеющихся у больного признаков к соответствующим классам свидетельств. На I этапе (свидетельства класса А) анализируется исходная клиническая ситуация с точки зрения возможного развития ДВС-синдрома; на II этапе (свидетельства класса В) выявляются и анализируются клинические признаки и выделяются наиболее типичные для ДВС-синдрома симптомы; III этап (свидетельства класса С) включает анализ лабораторных признаков ДВС. Степень вероятности наличия ДВС-синдрома у данного больного определяется на основе суммарной оценки всех выявленных признаков. Порядок выявления и анализа перечисленных выше классов свидетельств может меняться. Так, часто первыми выяв-

ляются лабораторные признаки и лишь после (нередко спустя значительное время) манифестируют клинические его проявления. Иногда имеются причины, неизбежно ведущие к развитию ДВС-синдрома, в сочетании с лабораторными факторами, а клинические проявления запаздывают либо обнаруживаются только при дополнительном целенаправленном обследовании больного.

Реализация приведенного выше алгоритма была осуществлена с помощью разработанной нами системы экспертных оценок, в основу которой положены правила взвешенных свидетельств с уточнением мер доверия (МД) в соответствии с уравнением Шортлиффа (мера доверия устанавливается экспертным путем в интервале от 0 до 1).

Так, свидетельства класса А были подразделены по показателям МД на 4 группы. В первую из них (МД=0,95, исключительно высокая вероятность развития ДВС-синдрома) включены все виды шока II — III степени, тяжелый гемолитико-уремический синдром, сепсис, острый внутрисосудистый гемолиз, массивная тромбоэмболия легочной артерии, острая гепаторенальная недостаточность, обширный краш-синдром, ожоги кожи и слизистых оболочек II—IV степени (площадь более 35 %), эмболии околоплодными водами, особенно инфицированными, злокачественная пурпура, острый промиелоцитарный лейкоз, тяжелые интоксикации гемокоагулирующими змеиными ядами, массивные деструкции органов.

Во вторую группу класса А (МД=0,8) вошли эклампсия, некоторые другие виды акушерской патологии, острый отечно-геморрагический панкреатит, острые деструкции легких (гангрена, стафилококковые поражения), легочный дистресс-синдром новорожденных, тяжелые (некротизирующие) лекарственные пурпуры, интенсивный гемодиализ, острый отек легких и быстро развивающаяся сердечная или легочно-сердечная недостаточность, тяжелая форма лучевой или цитостатической болезни и некоторые другие формы патологии. В третью группу класса А (МД=0,7) включены гемобластозы, злокачественные и другие опухоли (особенно в стадии диссеминации), травматические операции, в первую очередь на железистых и паренхиматозных органах, переломы трубчатых костей и политравмы, ожоги и отморожения II — III степени (площадь менее 35 %), преждевременная отслойка плаценты и внутриутробная гибель плода с задержкой родоразрешения, пузырный занос, инфекционно-токсические заболевания, системные иммунные васкулиты, крупноочаго-

вый инфаркт миокарда (без тяжелого кардиогенного шока) и застойная сердечная недостаточность, синдром Казабаха — Мерритта и другие виды патологии. Остальные ситуации, включенные в четвертую группу класса А, имеют намного меньшую МД (0,3—0,5), но при сочетании двух или трех из них этот показатель резко возрастает.

Следует подчеркнуть, что приведенный выше перечень свидетельств класса А далеко не полный и в него не включены многие редкие провоцирующие моменты и клинические ситуации. По мере необходимости и с учетом профиля лечебного учреждения этот список может быть, естественно, дополнен, но с обязательным определением для каждого признака величины МД.

Экспертная оценка основных клинических проявлений ДВС-синдрома, относящихся к группе свидетельств класса В, представлена ниже.

Признаки	МД
Острая дыхательная, почечная или надпочечниковая недостаточность	0,60
Комбинированная недостаточность двух и более перечисленных выше органов	0,95
Локальная кровоточивость	0,40
Множественные геморрагии разной локализации	0,72
Локальный тромбоз или инфаркт	0,35
Сочетание тромбоза (инфаркта) с кровоточивостью	0,90
Коллапс	0,55
Шок затяжной (рецидивирующий) с геморрагиями	0,95
Другие симптомы	0,20
Отсутствие клинических признаков	0,10

Из приведенных данных видно, что признаки острой недостаточности какого-либо одного органа (легких, почек, печени, надпочечника) дают МД, равную 0,6, тогда как наличие комбинированного нарушения двух из этих органов или более сразу же повышает МД до 0,95. Точно так же кровотечение одной какой-либо локализации дает низкий показатель МД, тогда как множественные геморрагии повышают этот показатель до 0,72, а сочетание кровоточивости с тромбозами — до 0,9. Комбинация же этих признаков с любым из свидетельств первой или второй группы класса А делает диагноз ДВС-синдрома абсолютно доказанным, ибо ни при какой другой патологии такая комбинация свидетельств не встречается.

В настоящее время набор лабораторных показателей,

использующихся для диагностики ДВС-синдрома в разных лабораториях, уже насчитывает не один десяток методов и продолжает увеличиваться, поскольку до сих пор нет простого и надежного специфического метода. Это усложняет работу лабораторий, удлиняет время обследования больных, затрудняет трактовку полученных результатов, и в то же время обилие используемых методов не гарантирует достаточную информативность. Сталкиваясь с подобными ситуациями на протяжении многих лет, всегда невольно задаешь себе вопрос: каким количеством тестов можно ограничиться у данного больного? Какому тесту или тестам отдать предпочтение в той или иной ситуации? Какова, наконец, диагностическая ценность каждого признака (показателя), их оптимальные сочетания?

Ответы на поставленные вопросы может дать только использование специальных математических методов. Аналогичную точку зрения разделяют и некоторые другие исследователи. Так, известные специалисты в области патологии гемостаза G. Sas и M. Boros (1980) в своей статье, посвященной изучению ДВС-синдрома, пишут: «Изучение большого числа случаев предоставит возможность соответствующими математическими методами определить, каковы те наиболее просто и наиболее быстро осуществимые, представляющие больше всего информации методы, которые на практике могут считаться оптимальными. Без такого обоснования всякая рекомендация более или менее субъективна».

Отбор лабораторных методик был проведен нами из более чем 30 тестов на основании многолетних собственных исследований и анализа данных литературы [Лычев В. Г. и др., 1983]. Основные требования к методам были следующие: информативность, сравнительная простота, оперативность и доступность для клинической практики. В результате было отобрано 15 лабораторных показателей, отражающих все основные звенья системы гемостаза и фибринолиза.

1. Количество тромбоцитов (КТ)
2. Активность ПФ-4 в плазме (ПФ-4)
3. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)
4. Протромбиновое время (ПВ)
5. Эхитоксовый (экариновый) тест (ЭхТ)
6. Тромбиновое время (ТВ)
7. Активность антитромбина III (AT III)

8—9. Серийный тромбин-гепариновый тест с вычислением показателей гепарин-кофакторной активности плазмы: ИАА — индекс активации антитромбинов, АРП — антитромбиновый резерв плазмы.

10. Концентрация фибриногена (Фг)
11. XIIa-зависимый фибринолиз (XIIa — ЗФ)
12. Плазминоген (Пг)
13. Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)
14. Этаноловый тест (ЭТ)
15. Протаминсульфатный тест (ПСТ)

Затем с помощью современных математических методов была произведена оценка их информативности (диагностической значимости) и разработаны алгоритмы (базисный, альтернативный) диагностики ДВС-синдрома [Лычев В. Г., 1986]. Оказалось, что наибольшей информативностью обладают следующие лабораторные показатели: продукты деградации фибриногена/фибрина, количество тромбоцитов, уровень тромбоцитарного (пластиночного) фактора в плазме, паракоагуляционные тесты (ЭТ и ПСТ), активность антитромбина III, тромбиновое время и концентрация фибриногена.

В табл. 2 представлена экспертная оценка наиболее доступных и быстро выполнимых лабораторных тестов, которыми обычно пользуются при распознавании ДВС-синдромов. В их число нами введен ряд новых тестов, оказавшихся либо достаточно высокоспецифичными именно для ДВС-синдрома (например, метод количественной оценки числа поврежденных эритроцитов в крови), либо важными для выявления скрытой гиперкоагуляции (эхитоксовый тест), отграничения коагулопатии потребления от гипокоагуляции, вызванной введением гепарина (пробы с коагулазами змеиных ядов), а также для более надежного выявления в плазме и сыворотке растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и ранних продуктов деградации фибриногена — тесты склеивания стафилококков, ортофенантролиновый, сывороточный тест с ядом эфы [Лычев В. Г., 1986; Баркаган З. С., 1988; Баркаган З. С., Цывкина Л. П. и др., 1988; Момот А. П., Черкашин Г. В. и др., 1988].

При оценке результатов лабораторных тестов должны быть учтены следующие два обстоятельства: 1) ряд параметров коагулограммы в зависимости от формы, остроты и тяжести ДВС-синдрома может давать разнонаправленные сдвиги (так, при одних, особенно остро протекающих ДВС-синдромах, развиваются тромбоцитопения и нередко гипофибриногенемия, тогда как при других формах — на фоне токсикоза беременности, при опухолевых процессах — выявляются гипертромбоцитоз и гиперфибриногенемия, а при инфекционно-септическом ДВС гиперфибриногенемия часто сочетается с тромбоцитопенией); 2) именно

Таблица 2. **Лабораторные свидетельства ДВС-синдрома (класс С)**

Свидетельства	Тесты, параметры	МД
Число тромбоцитов в крови	Менее $130 \cdot 10^9$ Более $450 \cdot 10^9$	0,50
Гипо- или гиперкоагуляция	АПТВ, ТВ, ПВ, эхитоксовое время	0,55
Разнонаправленность показаний коагуляционных тестов	То же	0,85
Несвертываемость крови	Тест Ли—Уайта[1]	0,90
Повышение ПДФ и РФМК в плазме и сыворотке	Тест склеивания стафилококков; иммунологическое определение; этаноловый, протаминсульфатный, ортофенантролиновый тесты; сывороточная коагуляционная проба с ядом эфы[2]	0,78
Снижение уровня антитромбина III и/или плазминогена	Ниже 70 %	0,50
Лабилизация тромбоцитов	Повышение уровня ПФ 4 или β-тромбоглобулина в плазме	0,70
Повреждение эритроцитов (снижение их плотности)	Число эритроцитов в интерфазе более 500 клеток в 1 мкл (по тесту повреждения эритроцитов)[3]	0,80

[1] После внутривенного введения гепарина показатель утрачивает значение, но при одновременной гипофибриногенемии становится высокоинформативным.

[2] Более надежная диагностика обеспечивается только при одновременном выполнении двух, а еще лучше — трех перечисленных паракоагуляционных тестов, а также теста склеивания стафилококков.

[3] При железодефицитной (гипохромной) анемии диагностическое значение теста снижается.

эта часто выявляемая разнонаправленность сдвигов параметров коагулограммы, в том числе и по таким показателям, как активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и тромбиновое время (ТВ), а также легко возникающая изменчивость этих параметров в процессе развития патологического нарушения гемостаза — характерные признаки ДВС-синдрома. Общеизвестно, что ни при каких других видах патологии гемостаза нет ни такой разнонаправленности, ни изменчивости показателей, в силу чего именно эти характеристики особенно ценны для лабораторного распознавания ДВС. Если выявляется причудливая смесь гипер- и гипокоагуляционных сдвигов, весьма изменчивых во времени, то именно

это служит веским свидетельством наличия ДВС-синдрома. Наконец, важным обстоятельством является то, что некоторые сдвиги весьма характерны именно для ДВС-синдрома. К ним относятся спонтанная (не связанная с введением антикоагулянтов) полная или почти полная несвертываемость крови с малым содержанием коагулирующего фибриногена, значительное повреждение мембраны и снижение плотности эритроцитов, сочетание глубокой гипофибриногенемии с тромбоцитопенией.

Вместе с тем следует учитывать, что нет строго патогномоничных лабораторных признаков ДВС-синдрома и этот вид патологии диагностируется лишь на основании учета результатов определения нескольких параметров коагулограммы.

Его анализ показывает, что с помощью наборов достаточно простых и легко выполнимых тестов обеспечивается высокая точность лабораторного распознавания ДВС-синдрома.

В целом диагностика ДВС-синдрома осуществляется в соответствии с представленным выше алгоритмом (см. схему 3) путем последовательного анализа свидетельств класса А, В и С. Заключение о вероятности наличия ДВС строится на основании суммарной оценки, включающей все отмеченные выше комплексы свидетельств по их МД. Если полученную сумму (продукцию) обозначить как Хо, то результирующая величина вероятности развития ДВС, или общая МД (МДоб) с добавлением к сумме свидетельств классов А и В класса лабораторных свидетельств МД (С) может быть определена по формулам:

$$\text{Сумма свидетельств А и В} = \text{МД(А)} + \text{МД (В)} \times (1 - \text{МД (А)});$$

$$\text{МДоб} = \text{Хо} + (1 - \text{Хо}) \times \text{МД (С)}$$

Данная программа может выполняться путем попарного суммирования либо с помощью программированного микрокалькулятора.

Анализ обширного клинического материала показывает, что учет свидетельств каждого из трех приведенных классов позволяет с очень высокой степенью вероятности ставить диагноз ДВС-синдрома, причем достигается это на основе легко доступной клинической информации и данных простейших лабораторных определений.

Совокупность свидетельств любой пары рассматриваемых классов (А + В; А + С; С + В) дает полную уве-

Наборы тестов с характерными сдвигами	Вероятность развития ДВС, %
Тромбоцитопения + положительные паракоагуляционные тесты + повышение уровня ПДФ	97,5
То же, но без подсчета числа тромбоцитов + пластиночный фактор 4 (повышение)	97,5
Разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов (или гипокоагуляция) + повышение ПДФ + положительные паракоагуляционные тесты	97,5
То же + тромбоцитопения, ПФ-4	99,0
Положительные паракоагуляционные тесты + гипофибриногенемия + снижение уровня АТ III	97,5
Тромбоцитопения + паракоагуляционные тесты + АТ III (снижение)	95,0
Глубокая гипокоагуляция + тромбоцитопения + повышение уровня ПДФ (при отрицательных паракоагуляционных тестах либо при положительном только ортофенантролиновом). Эти нарушения характерны для тяжелой формы острого декомпенсированного ДВС-синдрома. Значительное повреждение эритроцитов выявляется их разделением в градиенте плотности	98,0

ренность в правильности поставленного диагноза. И даже при совокупности наименее информативных признаков каждого из классов свидетельств в отдельности. Точность диагностики ДВС-синдрома, как было показано выше, нередко доходит до 90—98 %.

Следует подчеркнуть, что приведенные выше лабораторные критерии позволяют проводить диагностику ДВС независимо от клиникопатогенетического варианта, формы и стадии развития синдрома, что является чрезвычайно важным их достоинством.

Вместе с тем необходимо иметь в виду и достаточно характерные изменения отдельных показателей в зависимости от разных обстоятельств. Так, РФМК, определяемые с помощью ЭТ и ПСТ, чаще выявляются в I и особенно во II стадии ДВС, в то время как в III стадии на фоне выраженной гипокоагуляции и снижения уровня фибриногена эти тесты (в особенности ЭТ) часто бывают отрицательными (см. главу 4). В подобных ситуациях более чувствительным и надежным является ортофенантролиновый тест [Елыкомов В. А., Момот А. П., 1986; Баркаган З. С. и др., 1989]. Другие показатели, наоборот, мало зависят от стадии развития ДВС-синдрома: уровень ПФ-4 в плазме, спонтанная агрегация тромбоцитов и ПДФ, которые перманентно бывают нарушены в I, II и III стадиях.

При остром, подостром и хроническом ДВС-синдроме частота нарушений отдельных показателей значительно меняется. При остром и подостром течении ДВС-синдрома изменения встречаются гораздо чаще и выражены значительно в большей степени: чаще наблюдаются тромбоцитопения, удлинение протромбинового и тромбинового времени, снижение уровней АТ III, протеина С, плазминогена и других факторов. В то же время паракоагуляционные тесты (ЭТ, ПСТ, ортофенантролиновый) чаще нарушаются при хроническом ДВС-синдроме. Частота нарушений других показателей (ПФ-4 в плазме, ПДФ, спонтанной агрегации тромбоцитов) при разных вариантах ДВС-синдрома почти не отличается.

Необходимо отметить, что между частотой нарушений и информативностью (диагностической значимостью) показателей параллелизма нет. Так, XIIа-зависимый фибринолиз по частоте нарушений занимает одно из первых мест, а по информативности в плане диагностики ДВС — одно из самых последних.

Это лишний раз свидетельствует о том, что судить об информативности и диагностической ценности тех или иных тестов, исходя из частоты их нарушений, как это делают некоторые авторы, нельзя.

Следует подчеркнуть, что из большого количества методов, используемых для диагностики ДВС-синдрома, одни прочно вошли в арсенал клинических лабораторий и завоевали себе место среди диагностических критериев этого синдрома (как, например, паракоагуляционные тесты, ПДФ и др.), другие еще находятся в стадии доработки и поэтому пока широко не применяются, а третьи уже практически утрачивают свое диагностическое значение в связи с малой информативностью, появлением более удобных и надежных тестов и рядом других обстоятельств. К таким методам, по-видимому, можно отнести количественное определение факторов V, VIII и некоторых других. Вместо них предпочтение отдается более оперативным и удобным общим коагуляционным тестам (АПТВ, протромбиновому времени и др.), которые к тому же полнее отражают множественные дефекты системы гемостаза, имеющиеся при данном синдроме [Лычев В. Г., 1985; De Arboleda M. N., 1989]. Показано также, что при хроническом течении ДВС-синдрома потребление этих факторов свертывания и фибриногена может компенсироваться ускоренным их синтезом, в результате уровень данных компонентов в крови может быть нормальным или даже повышенным.

При этих так называемых компенсированных или даже «сверхкомпенсированных» формах отдельное определение указанных факторов диагностической ценности вообще не имеет.

Ряд чувствительных методик не получил пока широкого применения в клинике в связи с их трудоемкостью, необходимостью использования дорогостоящих и/или дефицитных реактивов и оборудования — определение фибринопептида А, N-терминального глицина, определение низкомолекулярных ПДФ — фрагментов D, E, D — D-димера, моноклональных антител к отдельным участкам молекулы фибриногена и фибрина и др. Ценным, но также пока не получившим широкого распространения методом является определение маркера клеточных мембран [Зубаиров Д. А. и др., 1987]. Некоторые авторы с успехом использовали радионуклидные методики — радиографию и сканирование с мечеными фибриногеном и/или глобулярным микроальбумином [Неймарк М. И., 1984, 1985; Шойхет Я. Н., Баркаган З. С., 1986]. Некоторые исследователи используют микрореологические, морфологические, гистологические и иммуннофлюоресцентные исследования взятых прижизненно биоптатов подкожной жировой клетчатки, почек и некоторых других тканей с их специальной обработкой, окраской на фибрин и т. д. [Макацария А. Д., 1981; Левтов В. А. и др., 1982; Савенков М. П., 1988].

Некоторые методы совершенствовались и становились более информативными, например метод оценки повреждения (фрагментации) эритроцитов. Напомним, что в основе данной методики лежало микроскопическое обнаружение измененных, фрагментированных форм эритроцитов (шлемовидных, венчикообразных), образующихся при прохождении нормальных эритроцитов через «сетку» фибриновых нитей при ДВС-синдроме. Однако далеко не у всех больных удается микроскопически выявить такие поврежденные эритроциты из-за оседания значительной их части в селезенке, многочисленных микротромбах и захвата их фагоцитирующими макрофагами. В то же время при наличии фрагментированных эритроцитов у значительной части больных могут отсутствовать признаки ДВС-синдрома [Mitsuhiro O., 1983]. Существенно повышает точность исследования разработанный недавно тест, оценивающий степень повреждения эритроцитов по характеру их разделения в градиенте плотности [Баркаган З. С., Тамарин И. В., 1988].

2.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ДВС-СИНДРОМА

Общепринятой классификации ДВС-синдрома пока нет. Однако можно выделить следующие основные принципы классификации. По течению — острое, подострое, хроническое, рецидивирующее, молниеносное и латентное. По форме — декомпенсированная, субкомпенсированная, компенсированная, «сверхкомпенсированная», а также генерализованная и локальная (органная). По этиологии — септический, акушерский, травматический, иммунокомплексный и т. п.

Кроме этого, необходимо выделять стадии, или фазы, ДВС-синдрома; I — гиперкоагуляции, II — нормокоагуляции, III — гипокоагуляции, IV — исхода.

Существенное значение с точки зрения проведения дифференцированной патогенетически обоснованной терапии имеет выделение клинико-патогенетических вариантов ДВС, имеющих отличительные клинические, этиологические и патогенетические особенности. Среди них можно выделить несколько основных клинико-патогенетических вариантов:

1) выраженная активация фибринолиза, преобладание его над свертыванием крови и клиническая манифестация геморрагического синдрома;

2) депрессия фибринолиза на фоне выраженной активации свертывания крови с развитием клинической симптоматики тромбозов и тромбоэмболий;

3) острые дисфункции внутренних органов на фоне умеренных геморрагий при активации свертывания крови и истощении противосвертывающих механизмов;

4) инициирующая активация клеточного гемостаза, секвестрация крови на периферии с блокадой микроциркуляции, снижением ОЦК и АД без признаков существенной кровопотери;

5) инициирующая активация системы гемостаза иммунными комплексами, криоглобулинами, токсинами с развитием капилляропатий, микроваскулярных тромбогеморрагий, некрозов кожи и т. п. на фоне малой кровоточивости.

Как видим, при каждом из этих вариантов в клинической картине доминируют свои ведущие проявления (геморрагический синдром, тромбозы, эмболии и т. д.), обусловленные особенностями базисной патологии, вызвавшей ДВС, пусковыми и иными патогенетическими механизмами, что необходимо учитывать при проведении терапии.

2.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДВС-СИНДРОМА И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Ниже приводится описание основных наиболее важных и достаточно доступных лабораторных методов, которые могут быть использованы для распознавания синдрома ДВС, а также других форм внутрисосудистого свертывания крови (тромбозов, тромбоэмболий и т. д.).

2.4.1. СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ

2.4.1.1. Определение резистентности (ломкости) капилляров

Рутинные методы исследования резистентности капилляров недостаточно точны и стандартизованы, они используются на начальных этапах обследования больного. Снижение резистентности капилляров к механическим воздействиям обусловлено в основном нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов. При ДВС-синдроме она может нарушаться как вследствие снижения числа тромбоцитов в крови, так и в результате качественной неполноценности остающихся кровяных пластинок, что проявляется нарушением их агрегации, адгезии, «реакции высвобождения». Кроме ДВС-синдрома, повышенная ломкость капилляров отмечается при всех видах тромбоцитопений ($30 \cdot 10^9$/л и ниже), тромбоцитопатий, тромбастении Гланцмана, болезни Виллебранда, при нарушениях свертываемости крови, обусловленных передозировкой антикоагулянтов (кумаринов, гепарина) и дефицитом факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II). Нарушения резистентности капилляров могут встречаться при инфекционно-токсических процессах, гиповитаминозе (скорбут), эндокринной патологии. При этих состояниях они также в основном реализуются через ангиотрофическую функцию тромбоцитов.

В настоящее время в клинике используются несколько методик — от простейших (пробы щипка, жгута) до более стандартизованных, таких как манжеточная проба, баночная проба и их различные модификации. Среди последних наибольшее распространение получил следующий вариант манжеточной пробы.

2.4.1.1.1. Манжеточная проба

Принцип. Внутрисосудистое давление повышают путем дозированного сдавления плеча манжетой медицинского тонометра, после чего подсчитывают число образовавшихся петехий на участке кожи ладонной поверхности предплечья. Если количество петехий превышает таковое у здоровых людей, то резистентность капилляров считают сниженной.

Методика исследования (вариант по Borchgrevink C. F., 1971). На верхней части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5 см. На плечо накладывают манжету медицинского тонометра, соединяют ее с манометром и поддерживают в течение 5 мин давление на уровне 90—100 мм рт. ст. Затем манжету снимают и в течение 5 мин ждут восстановления кровообращения в конечности. После этого подсчитывают число петехий в очерченном круге.

Чтение результатов. В норме число петехий не превышает 10, при 11—20 петехиях проба считается слабоположительной, при 20—30 петехиях — положительной, при 30 и более — резко положительной.

Важно учитывать не только число, но и размер кровоизлияний: у здоровых людей они никогда не бывают больше 1 мм в диаметре, тогда как при тромбоцитопениях, ДВС-синдроме и других видах патологии микроциркуляторного гемостаза часто выявляются значительно более крупные кровоизлияния.

2.4.1.2. Количество тромбоцитов

Чаще всего используется традиционный метод подсчета тромбоцитов в камере Горяева с фазовоконтрастной приставкой. При массовых обследованиях в больших лабораториях применяются автоматизированные счетчики тромбоцитов.

Нормальные пределы колебаний числа тромбоцитов у человека составляют от 160—180 до $340—380 \cdot 10^9$/л.

2.4.1.3. Изучение агрегационных свойств тромбоцитов

Принцип. Исследуется процесс агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме крови с добавлением или без добавления индукторов агрегации. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов используются аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, коллаген, тромбин, ристоцетин, не-

которые простагландины и ряд других агентов. Классическая методика G. V. R. Born (1962) основана на фотометрической регистрации процесса агрегации по падению оптической плотности плазмы. Используются различные варианты специальных приборов — агрегометров и агрегографов, спектрофотометры или фотоэлектроколориметры, модифицированные помешивающими, записывающими и другими устройствами.

В последние годы нашли применение также агрегометры, основанные на кондуктометрическом и иных принципах регистрации процесса склеивания тромбоцитов между собой.

При использовании различных аппаратов и реактивов для изучения агрегации тромбоцитов следует стандартизовать условия выполнения методики, осуществлять подбор доз для агрегирующих агентов, вызывающих значительную, необратимую или двухволновую агрегацию. Последняя необходима для характеристики реакции освобождения тромбоцитов (вторая волна), что особенно важно для диагностики тромбоцитопатий.

При отсутствии агрегометров можно использовать следующую простейшую методику.

2.4.1.3.1. Экспресс-метод визуальной оценки агрегации тромбоцитов по А. С. Шитиковой (1984)

Сущность метода состоит в том, что полученная в условиях силиконирования венозная кровь стабилизируется двойным объемом 3,8 % раствора цитрата натрия (2,4:0,6), ее центрифугируют 6 мин при 1000 об/мин, после чего полученную богатую тромбоцитами плазму наносят по 0,02 мл на предметное стекло и смешивают с таким же объемом агрегирующих агентов — АДФ, тромбином, коллагеном, адреналином, ристомицином.

Конечные концентрации агрегирующих агентов в исследуемой плазме должны составлять: АДФ — $0{,}5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, адреналина (норадреналина) — 0,015%, тромбина — 0,125 ед/мл, концентрацию коллагена подбирают опытным путем.

Смесь богатой тромбоцитами плазмы и агрегирующего агента перемешивают покачиванием. На темном фоне с помощью лупы регистрируют время появления агрегатов в виде «снежной бури». При оценке результатов учитывают число тромбоцитов в плазме.

2.4.1.3.2. Определение агрегационной функции тромбоцитов по суммарному индексу агрегации по M. A. Howard *и соавт. (1973) в модификации В. Г. Лычева (1975)*

Принцип. Агрегация тромбоцитов оценивается путем сравнения изменений оптической плотности образцов исследуемой плазмы до и после агрегации в богатой и бедной тромбоцитами плазме. Метод выгодно отличается большей точностью и воспроизводимостью от других фотометрических методик, в которых изменения оптической плотности в процессе агрегации тромбоцитов не исследуются в богатой и бедной тромбоцитами плазме. По полученным данным вычисляется суммирующий индекс агрегации (СИАТ).

Модифицированная методика адаптирована к проведению исследования на ФЭК-56 и к определению не только АДФ, но и других видов агрегации тромбоцитов (под влиянием коллагена, тромбина, ристоцитина).

Богатая тромбоцитами плазма получается путем щадящего центрифугирования стабилизированной цитратом натрия венозной крови (1:9) при 450—500g (1000—1500 об/мин) в течение 10—15 мин. Бедную тромбоцитами плазму получают из плазмы, богатой тромбоцитами, дополнительным центрифугированием также в силиконированной (пластикатной) пробирке в течение 20 мин при 4500 об/мин (1200g).

Ход определения. Богатую тромбоцитами плазму помещают в кювету ФЭК-56 (ширина кюветы 10 мм), в нее же при постоянном помешивании вводят один из агрегирующих агентов. После 10 мин инкубации плазмы с агрегирующим агентом (после завершения процесса агрегации) кювету помещают в правое плечо ФЭК—56 и при зеленом светофильтре колориметрируют против той же богатой тромбоцитами плазмы, не подвергшейся воздействию агрегирующего агента. Определяют разницу оптической плотности этих двух образцов плазмы (в единицах экстинции).

Затем аналогичным образом определяют разницу оптической плотности (ОП) богатой и бедной тромбоцитами плазмы.

Трактовка результатов. Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) определяется по формуле:

$$\text{СИАТ}(\%) = \frac{\text{ОП плазмы, богатой тромбоцитами} - \text{ОП плазмы после агрегации}}{\text{ОП плазмы, богатой тромбоцитами} - \text{ОП плазмы, бедной тромбоцитами}}$$

Недостатком метода является то, что он не характеризует динамику агрегации, но он точнее, чем другие фотометрические и некоторые микроскопические методы, оценивает этот процесс в целом, по его конечным результатам. Он также более воспроизводим и дает наименьший разброс нормальных показателей.

При исследовании образцов плазмы здоровых людей получены следующие нормальные величины СИАТ: при воздействии коллагеном 75,3 % (пределы нормальных колебаний 62,7—87,9 %), при воздействии АДФ — 73,1 % (пределы колебаний 53,1—93, 1 %), при воздействии тромбином — 73,0 % (пределы колебаний 52,6—93,4 %), при воздействии ристоцитином — 69,9 % (пределы колебаний 48,1—91,7 %).

Снижение СИАТ наблюдается при различных тромбоцитопатиях, характеризующихся нарушением агрегационных свойств кровяных пластинок, в том числе и при «тромбоцитопатиях потребления», характерных для ДВС-синдрома.

2.4.1.3.3. Спонтанная агрегация тромбоцитов по K. K. Wu *и* J. G. Hoak *(1974) в модификации Н. И. Тарасовой (1982)*

Для взятия крови и ее обработки используют силиконированные иглы, пробирки и пипетки.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) 1 % раствор формалина в 0,85 % растворе хлорида натрия; 3) 0,85 % раствор хлорида натрия.

Ход определения. Из локтевой вены широкой сухой иглой берут кровь в мерную колбу с цитратом натрия. Первые 5—6 капель крови выпускаются на тампон и для исследования не берутся, так как в них может быть заметная примесь тканевого тромбопластина. Покачиванием или легким встряхиванием (без вспенивания) кровь перемешивают с антикоагулянтом. Если гематокритный показатель исследуемой крови близок к нормальному, то соотношение крови и антикоагулянта 9:1. При больших отклонениях от нормы гематокритного показателя необходимую дозу цитрата рассчитывают по формуле:

$$Px = \frac{P(100-H)}{595-H},$$

где Р — нужное количество крови, Н — гематокритный показатель.

В две пробирки берут по 0,5 мл крови, одна из них встряхивается на аппарате АВУ-1 со скоростью 90—100 раз в минуту в течение 3 мин. Затем в эту пробирку добавляют 1 мл 1 % раствора формалина в физиологическом растворе (для фиксации агрегатов и отдельно лежащих тромбоцитов). В другую пробирку с 0,5 мл крови добавляют 1 мл изотонического раствора хлорида натрия: содержимое перемешивается без помещения в аппарат. После 25—30 мин подсчитывается количество тромбоцитов из верхней части (супернатанта). Для этого мерной пипеткой берется 1,98 мл 1 % раствора оксалата аммония и 20 мкл супернатанта в пробирку и хорошо перемешивается (без вспенивания), считается количество тромбоцитов (фазово-контрастная микроскопия) в двух камерах Горяева после отстаивания в течение 20—25 мин в 25 больших квадратах. Расчет спонтанной агрегации (СА) ведется по формуле:

$$СА = \frac{A - B}{A} \times 100\ \%,$$

где А — количество тромбоцитов в крови, не подвергнутой встряхиванию и фиксации формалином, В — подвергнутой встряхиванию и фиксации формалином.

Трактовка результатов. У здоровых людей спонтанная агрегация в венозной крови чаще всего отсутствует (А = В) и лишь в отдельных исследованиях достигает 10 — 15 %. Показатели выше 15 % говорят о наличии спонтанной гиперагрегации. Последняя наблюдается при ДВС I — II стадии, высоком тромбогенном риске, латентных или явных тромбозах, нарушениях мозгового кровообращения и других расстройствах микроциркуляции.

Причины ошибок: 1) позднее смешивание крови с растворами стабилизаторов, частичное или полное свертывание полученной крови (кровь со сгустками исследованию не подлежит); 2) плохое силиконирование посуды; 3) неточное отмеривание крови при заборе; 4) неправильный подсчет числа тромбоцитов.

2.4.1.4. Определение тромбоцитарного фактора 4 в плазме и реакция освобождения его в процессе агрегации тромбоцитов по В. Г. Лычеву (1974)

Принцип. Тромбоцитарный фактор 4 — термостабильный компонент тромбоцитов, нейтрализующий гепарин (антигепариновый фактор). Он освобождается из тромбо-

цитов на ранних этапах процесса адгезии и агрегации, в связи с чем концентрация его в плазме нарастает. Поэтому определение ТФ-4 в бедной тромбоцитами плазме имеет значение для выявления внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, а сравнительное изучение до и после агрегации тромбоцитов является важным показателем полноценности «реакции освобождения».

2.4.1.4.1. Определение ТФ-4 в плазме

Метод основан на учете действия прогретой бедной тромбоцитами плазмы, содержащей то или иное количество термостабильного фактора 4 на тромбин-гепариновое время свертывания субстратной бедной тромбоцитами плазмы, являющейся источником фибриногена и плазменного кофактора гепарина (антитромбина III). Степень укорочения тромбин-гепаринового времени свертывания служит мерилом активности тромбоцитарного фактора 4.

Реактивы: 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) сухой гепарин фирмы «Спофа» активностью 120 ЕД/мг или ампулированный фирмы «Рихтер»; 3) тромбин активностью 9—11 с; 4) изотонический раствор хлорида натрия; 5) бедная тромбоцитами субстратная плазма здорового донора.

Приготовление и тестирование реактивов. Обязательным условием получения достоверных и воспроизводимых результатов является правильное приготовление и точное тестирование биологических реактивов — тромбина и гепарина.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТФ-4 В БЕДНОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЕ (ПОДГОТОВИТЕЛЬНЫЕ И ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ)

Опыт 1 (тестирование тромбина). 0,1 мл БТП + 0,2 мл изотонического раствора NaCl + 0,1 мл раствора тромбина. Свертывание за 9—11 сек.

Опыт 2 (тестирование гепарина). 0,1 мл нормальной БТП + + 0,1 мл изотонического раствора NaCl + 0,1 мл раствора гепарина + 0,1 мл раствора тромбина. Свертывание за 33—37 сек.

Опыт 3 (основной). 0,1 мл нормальной БТП + 0,1 мл прогретой БТП исследуемого + 0,1 мл раствора гепарина + 0,1 мл раствора тромбина. Укорочение времени свертывания по сравнению с опытом 2.

Опыт 4 (дополнительный). 0,1 мл нормальной БТП + 0,1 мл непрогретой БТП исследуемого + 0,1 мл раствора гепарина + + 0,1 мл тромбина. Укорочение времени свертывания по сравнению с опытом 2.

1. Рабочий раствор тромбина готовится таким образом, чтобы в опыте 1 он вызывал свертывание бедной тромбоцитами нормальной плазмы за 9—11 с.

2. Рабочий раствор гепарина готовится таким образом, чтобы он удлинял тромбиновое время нормальной бедной тромбоцитами плазмы с 9—11 (опыт 1) до 33—37 с (опыт 2). Сначала готовят маточный раствор гепарина (10 ЕД/мл) в изотоническом растворе хлорида натрия, который можно хранить в холодильнике в течение 3—4 нед. Из этого раствора перед исследованием делают серию дополнительных разведений от 0,2 до 1 ЕД/мл (с интервалами в 0,1 ЕД/мл). Каждый раствор испытывается в опыте 2. Используется тот раствор гепарина, который удлиняет тромбиновое время нормальной бедной тромбоцитами плазмы до 35 с.

3. Получение бедной тромбоцитами плазмы исследуемого и здорового. Венозную кровь стабилизируют раствором цитрата натрия (9:1) в силиконированной пробирке на холоде. Из нее получают вначале богатую тромбоцитами плазму (центрифугирование при 8° С 5—7 мин при 1500 об-/мин), затем — бедную тромбоцитами плазму (центрифугирование при 8° С 20 мин при 4000 об/мин). Более интенсивное центрифугирование приводит к освобождению из тромбоцитов ТФ—4, что искажает результаты исследования.

Бедную тромбоцитами плазму исследуемого (0,5 мл) прогревают 10 мин при 60° С. При таком прогревании коагулируют и выпадают в осадок фибриноген и другие термолабильные белки, инактивируются следы тромбина, гепарина и частично продукты деградации фибриногена. После прогревания плазму центрифугируют 20 мин при 4000 об/мин (для удаления коагулировавших белков). Надосадочную часть ее отсасывают и переносят в другую пробирку для определения ТФ—4.

Ход определения. В несиликонированную пробирку набирают 0,1 мл нормальной бедной тромбоцитами плазмы (БТП), 0,1 мл прогретой бедной тромбоцитами плазмы исследуемого и 0,1 мл рабочего раствора гепарина. Перемешивают их встряхиванием и ставят в водяную баню (37° С). Через 30 с в смесь добавляют 0,1 мл рабочего раствора тромбина и включают секундомер. Определяют время свертывания. Чем короче время свертывания в опыте 3 (по сравнению с опытом 2), тем больше в исследуемой прогретой плазме ТФ—4.

Опыт 4 проводится так же, как и опыт 3, но с непрогре-

той бедной тромбоцитами плазмой исследуемого. Он характеризует общую антигепариновую активность плазмы, часть из которой обусловлена наличием в ней ТФ-4. По разнице показателей в опытах 4 и 3 судят о доле ТФ-4 в общей антигепариновой активности плазмы. Если эта цель не преследуется, то опыт 4 можно не проводить.

Трактовка результатов. Разница времени свертывания в опытах 2 и 3 характеризует активность свободного плазменного ТФ-4. В норме она колеблется от 0 до 5 с. У больных с ДВС-синдромом, тромбозами, тромбоэмболиями и латентными формами внутрисосудистого свертывания крови этот показатель значительно увеличивается.

2.4.1.4.2. Определение реакции освобождения ТФ-4 в процессе агрегации тромбоцитов

Принцип. Определяется влияние свертывания прогретой бедной тромбоцитами плазмы на тромбин-гепариновое время до и после агрегации тромбоцитов.

Реактивы. Те же.

Ход определения. Исследуют активность ТФ-4 в бедной тромбоцитами прогретой плазме исследуемого по описанной выше методике. Затем аналогичное исследование проводят в образцах той же плазмы, оставшейся после определения АДФ- или коллаген-агрегации тромбоцитов. Эти образцы плазмы центрифугируют в силиконированных пробирках в течение 20 мин при 4000 об/мин. Надосадочный слой переносят в другую пробирку, прогревают 10 мин при 60° С и вновь центрифугируют при том же режиме. В полученной прогретой бедной тромбоцитами плазме (после агрегации) определяют ТФ-4 по описанной выше методике.

Трактовка результатов. При нормальной «реакции освобождения» в образцах плазмы после агрегации активность ТФ-4 намного выше, чем в той же плазме до агрегации. Это проявляется более значительным (в норме больше чем на 5 с) укорочением тромбин-гепаринового времени свертывания в опыте 3 по сравнению с опытом 2. При тромбоцитопатиях, сопровождающихся нарушением «реакции освобождения» внутритромбоцитарных факторов, эта разница отсутствует или слабо выражена.

Причины ошибок.

1. Недостаточно точное сопоставление активности гепарина и тромбина. Следует помнить, что активность гепарина сразу же после приготовления его раствора несколько ниже, чем после 1—2 ч его инкубации. Поэтому рабочий

раствор сухого гепарина, приготовленный перед исследованием, должен «созревать» еще не менее 1 ч, после чего проводится его тестирование (опыт 1).

2. Маточный раствор гепарина может сохраняться при +4° С до 4 нед. Для сохранения маточного раствора тромбина используется следующая методика. Содержимое одной ампулы сухого тромбина (0,2 г вещества с 1000 ЕД активности) растворяют в 1 мл 50 % раствора глицерина. В таком виде тромбин может храниться в силиконированных флаконах при — 27° С до одного месяца. Перед исследованием из него готовят рабочий раствор (в изотоническом растворе хлорида натрия). Несоблюдение правил хранения реактивов может стать источником ошибок.

2.4.1.5. Определение фактора Виллебранда по H. J. Weis и соавт. (1973) на формализированных тромбоцитах в модификации О. А. Цигулевой (1978)

Принцип. Метод основан на определении влияния фактора Виллебранда, содержащегося в исследуемой плазме, на ристоцетин-агрегацию фиксированных формалином тромбоцитов здоровых людей (при наличии фактора Виллебранда тромбоциты, обработанные слабым раствором формалина, сохраняют способность к ристоцетин-агрегации, но не могут агрегировать спонтанно и под воздействием известных индукторов агрегации: АДФ, тромбина, адреналина и др.).

Реактивы: 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) буферный раствор (pH 7,6): 2 г KCl, 2 г KH_2PO_4, 80 г NaCl, 8,8 г Na_2PO_4 растворяют в 1 л дистиллированной воды; 3) буферированный ЭДТА-формалиновый раствор: 3 мл 0,077 М (0,483 %) ЭДТА Na, 5 мл 4 % раствора формалина, 2 мл буфера, 10 мл дистиллированной воды; 4) ЭДТА-буферный раствор: 0,77 М ЭДТА Na (1 часть) и буферный раствор (49 частей); 5) раствор ристомицина (ристоцетина) из расчета 10 мг на 1 мл буфера Михаэлиса (конечная концентрация 1 мг/мл)[1]; 6) буфер Михаэлиса.

---

[1] Для ристомицина — советского аналога ристоцетина (выпускавшегося за рубежом антибиотика) эта концентрация является оптимальной. При увеличении концентрации резко увеличивается эффект коагуляции фибриногена и некоторых других белков, наблюдаемый под влиянием ристомицина, что, естественно, искажает результаты. Уменьшение концентрации ведет к значительному снижению величины ристомицин-агрегации тромбоцитов [Лычев В. Г. и др., 1975].

Приготовление взвеси отмытых фиксированных тромбоцитов здоровых людей. Смешивают 9 частей венозной крови доноров с 1 частью ЭДТА-формалинового раствора, в который кровь вводится непосредственно из иглы, которой пунктировали вену. Получают бедную тромбоцитами плазму. После ее удаления тромбоцитарный осадок дважды отмывают ЭДТА-буферным раствором (четырехкратным объемом с центрифугированием каждый раз в течение 10 мин при 4000 об/мин). Буфер, содержащий ЭДТА, удаляют отсасыванием, а тромбоцитарный осадок разводят в буферном растворе без ЭДТА так, чтобы в 1 мкл содержалось около 200 000 тромбоцитов.

Ход определения. В 2 кюветы для ФЭК с рабочей гранью 5,65 мм и объемом 2,5 мл вводят по 1 мл взвеси нормальных фиксированных тромбоцитов и 0,4 мл исследуемой бестромбоцитарной плазмы, затем в одну из кювет (контроль) добавляют 0,6 мл буфера Михаэлиса, а в другую — 0,4 мл этого же буфера. Обе кюветы помещают в гнезда ФЭК и при зеленом светофильтре устанавливают стрелку гальванометра на нулевое положение левого барабана. Затем в кювету, установленную в правом гнезде (опыт), вводят 0,2 мл раствора ристомицина, перемешивают содержимое и сразу же включают секундомер. Через 2 мин регистрируют изменение оптической плотности.

Построение кривой разведения. Для количественной оценки содержания фактора Виллебранда пользуются стандартной кривой разведения усредненной (полученной от группы здоровых молодых людей) нормальной бестромбоцитарной плазмы. Эту плазму разводят буфером Михаэлиса от 1:2 до 1:32, после чего в каждый образец вводят нормальные фиксированные тромбоциты и на том же ФЭК по описанной выше методике определяют ристомицин-агрегацию тромбоцитов. По результатам строят кривую.

2.4.2. КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ

2.4.2.1. Определение времени свертывания нестабилизированной крови

2.4.2.1.1. Классический метод Ли и Уайта [Lee R. J., White P. D., 1913]

Принцип. Определяется скорость образования сгустка в венозной крови при 37° С с поправкой на то, что перемешивание крови в пробирке искусственно ускоряет процесс коагуляции.

Чаще всего используют двухпробирочный вариант теста, хотя в оригинале определение производится в 3 пробирках.

Ход исследования. Две чистые и сухие пробирки одинакового размера (лучше всего пробирки для гемолиза) устанавливают в водяной бане (37° С). Производят венепункцию широкой сухой иглой, под которую подставляют 1-ю пробирку. При появлении крови из иглы включают секундомер. Набирают в 1-ю пробирку 1 мл крови из иглы и подставляют под иглу 2-ю пробирку, замечая по секундомеру время поступления в нее первой порции крови. Во 2-ю пробирку набирают то же количество крови, что и в 1-ю. Обе пробирки немедленно устанавливают в водяную баню. После этого через каждые 30 с наклоняют 1-ю пробирку на 60—70° С до того момента, пока в ней не произойдет свертывание и кровь при наклоне перестанет перемещаться в пробирке. При этом 2-я пробирка остается неподвижной. После того как по секундомеру отмечено время свертывания крови в 1-й пробирке, начинают наклонять через каждые 30 с 2-ю пробирку и регистрируют время свертывания находящейся в ней крови. В момент полного свертывания выключают секундомер.

Примечание. В трехпробирочном тесте после регистрации свертывания во 2-й пробирке по той же методике следят за свертыванием крови в 3-й пробирке.

Результаты и их толкование. Интервал времени от момента запуска секундомера (от поступления 1-й порции крови в 1-ю пробирку) до свертывания крови во 2-й пробирке характеризует общее время спонтанного свертывания венозной крови при контакте со стеклом. Во 2-й пробирке кровь свертывается позже, чем в 1-й, так как до наступления свертывания в 1-й пробирке она остается неподвижной. Прибавляя ко времени свертывания крови в 1-й пробирке дополнительный интервал, отражающий запаздывание процесса во 2-й пробирке, мы тем самым вносим поправку на турбулентное движение крови.

Для большей точности из общего времени свертывания можно вычесть разницу во времени между сроками поступления крови в 1-ю и 2-ю пробирки, хотя такая поправка в большинстве случаев существенно не влияет на конечные результаты исследования.

Пример. Время поступления крови в 1-ю пробирку (начало отсчета времени) — 0 сек, во 2-ю пробирку — 22 с, время свертывания (от начала отсчета): в 1-й пробирке — 5 мин 20 с, во второй пробирке — 8 мин 40 с. Общее время свертывания — 8 мин 40 с, а с поправкой на более позднее поступление крови во 2-ю пробирку — 8 мин 40 с — 22 с = 8 мин 18 с.

Нормальное время свертывания: в 1-й пробирке — 5—10 мин, во 2-й пробирке — 8—12 мин. Нормальный суммирующий показатель — 8—12 мин.

Диагностическое значение. Время свертывания крови — простейший общий коагуляционный тест, выявляющий наиболее грубые нарушения в системе свертывания крови.

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови тест выявляет вначале кратковременную гиперкоагуляцию (немедленное свертывание крови в игле либо на протяжении первой минуты в пробирке), а затем — длительный период гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови. Удлинение времени свертывания может быть связано с выраженным дефицитом одного или нескольких факторов свертывания либо с избытком в крови антикоагулянтов (гепарина и др.). В наибольшей степени на показаниях теста отражается дефицит факторов, участвующих во внутреннем механизме образования протромбиназы (XII, XI, IX, VIII) и фибриногена. Данная проба выявляет наиболее тяжелые формы патологии, поскольку при уровне VIII, IX и других факторов выше 4 % от нормы время свертывания становится, как правило, нормальным. По точности и воспроизводимости этот метод лучше других (в том числе некоторых однопробирочных модификаций методики Ли и Уайта), но по чувствительности намного уступает современным стандартизированным методикам исследования гемокоагуляции (в частности, АПТВ).

Варианты методики. 1. Тест может выполняться и при комнатной температуре, но точность и воспроизводимость результатов при этом, естественно, намного снижаются. Нормальное время свертывания при комнатной температуре: в 1-й пробирке 5—10 мин, общее время свертывания 12—16 мин.

2. В литературе часто рекомендуются однопробирочные методы (либо параллельно в двух пробирках, но при их одновременном покачивании, с вычислением средней величины времени свертывания), они не могут считаться модификацией теста Ли и Уайта, так как в них не учитывается поправка на турбулентное движение крови. Тем не менее для экспресс-диагностики наиболее тяжелых нарушений гемостаза может быть использована и одна из таких методик (см. ниже).

3. Значительно менее точны микрометоды, в которых используются небольшие количества крови (0,1—0,2 мл),

но они удобны для применения в педиатрической практике и в тех случаях, когда у больного не удается получить достаточное количество крови.

2.4.2.1.1.1. Микрометод

Принцип. Определяется время свертывания венозной крови при 37° С. Используются малые количества крови, поправка на перемешивание крови в пробирке не вносится.

Ход определения. Сухой иглой без шприца из локтевой вены берут кровь в две сухие стеклянные пробирки (10 × 1 см), в каждую по 0,1 мл. Первые капли крови выпускают на ватный тампон. Секундомер включают сразу же при поступлении первой порции крови в пробирку. Пробирки с кровью ставят в водяную баню (37° С). Через 2 мин после включения секундомера, а затем через каждые 30 с пробирки наклоняют на 50—60°. Пока кровь не свернулась, она растекается по стенке пробирки; при наступлении свертывания растекание крови прекращается. В этот момент выключают секундомер.

Время свертывания выражается в минутах по среднему показателю из двух определений (в 1-й и 2-й пробирках).

Результаты и их толкование. Нормальное время свертывания варьирует у человека в пределах 5—10 мин. При гипокоагуляции оно удлиняется, при гиперкоагуляции — укорачивается.

Тест менее точен, чем классический метод Ли и Уайта, так как малое количество крови контактирует с большой площадью поверхности стекла, и не вносится поправка на турбулентное движение крови в пробирке. Однако тест может быть использован для экспресс-диагностики наиболее тяжелых нарушений свертываемости в случаях, когда трудно получить достаточно большие количества крови.

Диагностическое значение теста такое же, как и метода Ли и Уайта.

2.4.2.1.1.2. Макрометод

Принцип. Тот же, что и у предыдущего теста.

Ход исследования. Такой же, как и в предыдущем тесте, но в пробирки набирают по 1 мл венозной крови.

Нормальные показатели: 4 мин 55 с — 11 мин 55 с.

Результаты и их толкование. Те же, как и у других методов исследования общего времени свертывания крови. Тест менее точен, чем классический метод Ли и Уайта, так

как в нем не учитывается влияние на процесс свертывания турбулентного движения крови в пробирке при покачивании.

Выполнение теста при комнатной температуре еще более снижает точность и воспроизводимость исследования.

2.4.2.2. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) по J. Caen и соавт. (1968)

Принцип. Исследуется время свертывания плазмы с хлоридом кальция в условиях высокой стандартизации теста по контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации свертывания.

Реактивы. 1) 1,3 % раствор цитрата натрия; 2) 40 М $CaCl_2$; 3) 5 мг/мл суспензии каолина в буфере Михаэлиса; 4) суспензия кефалина на буфере Михаэлиса (используются фирменные парциальные тромбопластины или кефалин, приготовленный по методу Белла — Алтона) активностью 60—70 с.

Ход определения. В условиях силиконирования получают бедную тромбоцитами плазму, 0,1 мл которой смешивают с 0,1 мл суспензии каолина. Смесь встряхивают и устанавливают на 2 мин в водяную баню (37° С). Через каждые 10 с смесь интенсивно взбалтывают для обеспечения максимальной контактной активации. Точно через 2 мин в смесь добавляют 0,2 мл смеси равных объемов кефалина и раствора хлорида кальция, которую до этого также прогревают в водяной бане. Немедленно после добавления кефалина-кальциевой смеси к плазме включают секундомер. При продолжающемся взбалтывании при 37° С определяют время свертывания плазмы.

Вариант методики. Можно вначале смешать 0,1 мл бедной тромбоцитами плазмы с 0,1 мл каолина и 0,1 мл кефалина. После инкубации в течение 2 мин при 37° С (при взбалтывании через каждые 10 с) в смесь добавляют 0,1 мл раствора хлорида кальция и немедленно включают секундомер. Обе методики дают одинаковые результаты.

Результаты и их толкование. АПТВ — высокостандартизированная коагуляционная проба, чувствительная только к плазменным дефектам свертывания, особенно к дефициту XII, XI, IX и VIII факторов, а также к избытку в плазме антикоагулянтов. Нормальные показатели — 45—55 с, увеличение на 10 с и более говорит о нарушении процесса свертывания крови. АПТВ является базисным

тестом для определения стадии ДВС-синдрома (гипер-, гипо- и нормокоагуляции) и контроля за эффективностью проводимой терапии.

2.4.2.3. Определение протромбинового времени по A. J. Qwick [1935]

Принцип. Определяется время свертывания рекальцифицированной цитратной (или оксалатной) плазмы при добавлении к ней тромбопластина. Активность тромбопластина тестируется на нормальной плазме.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия (или 1,34 % раствор оксалата натрия); 2) 40 M $CaCl_2$; 3) суспензия тромбопластина активностью в 11—15 с (тестируется на смеси образцов плазмы 5 здоровых людей).

Ряд серийно выпускаемых тромбопластинов обладает намного меньшей активностью (18—25 с), что значительно снижает точность исследования. Международная комиссия по унификации методов исследования в гематологии рекомендует пользоваться тромбопластином активностью в 11—13 с. Следует также учитывать, что активность тромбопластина, указанная на флаконах, часто не соответствует истинной, в связи с чем контроль на смешанных образцах нормальной плазмы обязателен.

Ход определения. Из вены берут кровь (первые 5—6 капель выливают) и смешивают с раствором цитрата или оксалата натрия (9:1). Центрифугируют в течение 5—7 мин при 1500 об/мин; 0,1 мл плазмы переносят в другую небольшую пробирку и ставят в водяную баню (37° С). Готовят смесь из равных объемов раствора хлорида кальция и суспензии тромбопластина, ставят пробирку со смесью в водяную баню. Через 2 мин 0,2 мл тромбопластинкальциевой смеси вводят в пробирку с 0,1 мл исследуемой плазмы, немедленно включают секундомер, смешивают содержимое пробирки и определяют время свертывания. Для большей точности проводят два параллельных определения (разница показаний не должна превышать 1 с).

Параллельно исследуется эталонная нормальная плазма, составленная из равных объемов цитратной плазмы нескольких здоровых людей.

Чтение результатов. Нормальное протромбиновое время должно быть в пределах 12—15 с. Результаты, согласно требованиям Международного комитета по унификации методов в гематологии, выражают в секундах, одновременно указывают контрольные цифры. Возможно использование мозгового тромбопластина высокой активности, он может быть приготовлен в лабораторных условиях [Ба-

луда В. П. , 1980]. Удлинение протромбинового времени при нормальном тромбопластиновом времени говорит о дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса (VII, X, V или II). При одновременном удлинении тромбинового времени следует думать о накоплении в крови продуктов фибринолиза, присутствии гепарина либо о гипо- и дисфибриногенемии; при системной красной волчанке это удлинение может быть связано с циркулирующим волчаночным антикоагулянтом.

Причины ошибок: 1) недостаточное или неправильное тестирование суспензии тромбопластина; 2) использование слабого тромбопластина (активностью более 18 с); 3) позднее проведение исследования после получения крови (в результате инкубации инактивируется лабильный V фактор); следует отметить, что хуже хранится кровь, стабилизированная оксалатом, если имеется необходимость отложить исследование, то плазму следует хранить при 4 °С; 4) плохая стабилизация крови, образование в ней микросгустков; 5) неправильное соотношение объемов крови и стабилизатора — избыток цитрата или оксалата (вследствие получения недостаточного количества крови из вены или при полиглобулии); соотношение крови и стабилизатора 9:1 правильно лишь для крови с нормальным показателем гематокрита, во всех остальных случаях должен производиться соответствующий пересчет; 6) неправильное приготовление раствора хлорида кальция.

2.4. 2.3. 1. Модификация метода по В. Н. Туголукову (1974)

Принцип. Тот же, но исследуемая и контрольная плазма разводятся в 2 раза (1:1) изотоническим раствором хлорида натрия.

Реактивы. Те же. Активность суспензии тромбопластина поддерживается на уровне 16—22 с.

Ход определения. Тот же, но плазма разводится вдвое изотоническим раствором хлорида натрия.

Результаты. Протромбиновый показатель (%) вычисляется по формуле:

$$ПП = \frac{А}{В} \times 100,$$

где А — протромбиновое время нормальной плазмы, В — протромбиновое время плазмы исследуемого. Норма 85—110 %.

Примечание. Метод Туголукова менее точен, чем метод Квика, так как в нем используется более слабый тромбопластин, а при вычислении индекса определяется отношение к случайному образцу нормальной плазмы. Кроме того, активность в процентах определяется путем составления арифметической пропорции, а не по стандартной кривой разведения. Эти проценты совершенно неравнозначны, что особенно следует учитывать при контроле за антикоагулянтной терапией.

Использование в данной модификации более слабого тромбопластина обусловлено недостаточной активностью ряда серийно выпускаемых препаратов.

2.4.2.4. Тест с ядом эфы (эхитоксовый тест)

Принцип. Введение в плазму яда эфы многочешуйчатой вызывает свертывание путем прямой активации протромбина (фактора II) с образованием аномального тромбина Em. Этот тромбин нечувствителен к гепарину и антитромбину III, не активирует фактор XIII, не вызывает ретракции кровяного сгустка. Время свертывания в эхитоксовом тесте зависит от содержания в плазме протромбина и фибриногена, а также от их молекулярных особенностей.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) дистиллированная вода; 3) раствор яда эфы в дистиллированной воде, вызывающий коагуляцию смешанного образца бедной тромбоцитами плазмы здоровых людей за 30 с.

Примечание. Исследование можно проводить и в богатой тромбоцитами плазме, но в этом случае агглютинация тромбоцитов затрудняет регистрацию свертывания.

Ход определения. К 0,1 мл бедной тромбоцитами плазмы при 37 °С добавляют 0,1 мл рабочего раствора яда эфы, включают секундомер, регистрируют время свертывания.

Чтение результатов. Норма 30 с. При ДВС-синдроме удлинение эхитоксового времени свидетельствует о дефиците протромбина и/или фибриногена либо о качественных дефектах этих факторов. Удлинение эхитоксового времени при нормальном тромбиновом времени и нормальном уровне фибриногена говорит о дефиците или аномалии протромбина.

Укорочение эхитоксового времени свидетельствует о циркуляции в кровотоке активированных форм протромбина, образующихся при его трансформации в тромбин (претромбин I), что наблюдается при ДВС-синдроме

и тромбообразовании. При гепаринизации эхитоксовый тест очень удобно использовать для контроля за базисным состоянием гемокоагуляции.

2.4.2.5. Определение тромбинового времени свертывания по R. M. Biggs, R. G. Macfartane (1962)

Принцип. Определяется время свертывания под влиянием тромбина цитратной или оксалатной плазмы со стандартизированной на нормальной плазме или фибриногене активностью.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия (или 1,34 % раствор оксалата натрия); 2) буфер Михаэлиса, pH 7,3; 3) свежеприготовленный раствор тромбина в буфере Михаэлиса (pH 7,3) активностью 15 с; готовится только в силиконированной посуде, хранится на холоде (4 °С) не более 30 мин.

Ход исследования. Богатую тромбоцитами цитратную или оксалатную плазму получают из стабилизированной крови (9:1) центрифугированием в течение 5 мин при 1800 об/мин. Одновременно также готовят контрольную нормальную плазму (контролем может служить и замороженная субстратная нормальная плазма, адсорбированная сернокислым барием).

Нормальную плазму (0,2 мл) прогревают в течение 1 мин в водяной бане (37° С), после чего к ней добавляют 0,2 мл рабочего раствора тромбина, прогретого до той же температуры. Немедленно включают секундомер, смесь встряхивают и определяют время свертывания. Доводят на нормальной субстратной плазме активность тромбина до 15 с.

Затем по той же методике определяют тромбиновое время исследуемой плазмы.

Результаты и их толкование. Тромбиновое время удлиняется при гипофибриногенемии и/или избытке в плазме ПДФ, обладающих антитромбиновым действием, что характерно для течения ДВС-синдрома и массивных тромбоэмболий. Удлинение тромбинового времени при нормальной концентрации фибриногена встречается также при некоторых его молекулярных аномалиях.

Небольшое удлинение тромбинового времени возможно при резко выраженной гиперфибриногенемии и при наличии в плазме парапротеинов.

Полная несвертываемость плазмы под влиянием тромбина наблюдается при значительной гипергепаринемии (в этом случае она устраняется добавлением протамина сульфата) и III фазе тяжелого ДВС-синдрома.

Причины ошибок. 1. Приготовление рабочего раствора

тромбина в несиликонированной посуде; тромбин адсорбируется на стекле и быстро на нем инактивируется, поэтому недостаточное силиконирование — главный источник ошибок и непостоянства результатов теста. 2. Позднее выполнение исследования (опыт должен проводиться не позже чем через 30 мин после приготовления рабочего раствора тромбина). Чтобы убедиться, что удлинение тромбинового времени не связано с инактивацией тромбина, целесообразно после основного опыта повторить контрольное определение на нормальной субстратной плазме.

2.4.2.5.1. Тест с ядом щитомордника (анцистродоновый тест)

Принцип. Яд щитомордника в отличие от тромбина трансформирует фибриноген в неполный фибринмономер, отщепляя от каждой молекулы лишь концевые пептиды А. Он не активирует фактор XIII (без ионов Са) и тромбоциты, в связи с чем образуется нестабилизированный фибриновый сгусток, не способный к ретракции. Действие этого яда также не инактивируется AT III и гепарином.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) яд щитомордника в буфере Михаэлиса, свертывающий тест-плазму за 30 с; 3) буфер Михаэлиса.

Ход определения. К 0,1 мл исследуемой (богатой или бедной тромбоцитами) плазмы при 37 °С добавляют 0,1 мл рабочего раствора яда щитомордника. Включают секундомер и регистрируют время свертывания.

Интерпретация результатов. Анцистродоновый тест не меняется при гепаринизации больного и при избытке активности AT III; меньше, чем тромбиновое время, зависит от присутствия ПДФ; при ДВС-синдроме выявляет большее количество фибриногена, чем тромбиновый тест; в совокупности с последним используется для диагностики дисфибриногенемий.

Следует подчеркнуть, что оба теста (эхитоксовый и анцистродоновый) могут быть использованы при ДВС-синдроме для количественного определения фибриногена (по Р. А. Рутберг, В. А. Белицеру и др.) в условиях гепаринотерапии и/или в фазе выраженной гипокоагуляции. При этом образуются полноценные плазменные сгустки, тогда как под действием тромбина они формируются плохо. По удлинению анцистродонового времени

можно осуществлять контроль за лечением препаратами фибринолитического действия (стрептокиназой, урокиназой и др.).

2.4.2.6. Определение концентрации фибриногена

Для количественного определения фибриногена предложено множество различных методик, показания которых существенно отличаются друг от друга и поэтому мало сопоставимы. Все эти методы могут быть подразделены на следующие группы:

1. Методы, основанные на свертывании фибриногена, переводе его в фибрин (с помощью тромбина, тромбопластина, коагулаз из змеиных ядов или других свертывающих кровь ферментов); затем образовавшийся фибрин после подсушивания взвешивается (гравиметрический метод) либо растворяется, окрашивается и колориметрируется.

2. Методы высаливания или тепловой преципитации фибриногена с последующим количественным исследованием коагулята (объемным методом, фотометрией, колориметрией).

3. Методы иммунологического или иммунохимического определения фибриногена.

Методы каждой из перечисленных групп имеют свои достоинства и недостатки. Так, тесты первой группы дают ложно заниженные результаты (вплоть до полной несвертываемости, имитирующей афибриногенемию) при гепаринизации, накоплении в плазме продуктов фибринолиза, блокирующих фибрин-мономеры и крупномолекулярные фрагменты фибриногена, что характерно для ДВС-синдрома. Эти методы определяют не содержание фибриногена в плазме, а количество свертывающегося под влиянием тромбина фибриногена. Второй недостаток этих методов в том, что при нарушениях свертываемости крови часто образуется очень рыхлый, легко распадающийся и теряющий свои части сгусток либо образуется множество мелких сгустков. В подобной ситуации собрать весь образовавшийся фибрин без значительных потерь очень трудно. Параллельное использование разных коагулянтов позволяет выявить значительную часть блокированного фибриногена.

Методы высаливания дают ошибку, так как, с одной стороны, частично осаждают не только фибриноген, но и другие белки (при некоторых заболеваниях их может

быть очень много, например, при миеломной болезни, циррозах печени), а с другой — вовлекают в осадок ряд продуктов ферментного и неферментного расщепления фибриногена. Достоинство этих методов состоит в том, что они осаждают не свертывающуюся тромбином часть фибриногена.

Иммунологические методы определяют не только фибриноген, но и ряд продуктов его ферментного расщепления.

На основании изложенного следует считать целесообразным использование в клинике при многих заболеваниях и коагулопатических синдромах разных методов определения фибриногена. Это дает в руки клинициста полноценную информацию о содержании в плазме свертывающегося разными агентами и несвертывающегося фибриногена, что очень важно для диагностики, особенно для распознавания ДВС-синдрома, дисфибриногенемий и некоторых других коагулопатий. Указанные определения могут служить ценным дополнением к исследованию продуктов деградации фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и других продуктов фибриногенового пула.

2.4.2.6.1. Колориметрический метод определения фибриногена в плазме по Т. Н. Горшковой и Х. Д. Ломазовой (1965)

Принцип. Фибриноген свертывается тромбином, образовавшийся фибрин растворяют в щелочи, после чего производят количественное определение белка в растворе с помощью реактива Горналла (метод определяет только свертывающийся тромбином фибриноген).

Реактивы. 1) 1,34 % раствор оксалата натрия; 2) тромбин, очищенный от плазминогена, активностью в 7—10 с (можно пользоваться и неочищенным тромбином, но в этом случае к исследуемой плазме нужно добавлять 1,5—2 мг/мл ε-аминокапроновой кислоты; 3) реактив Горналла: к 1,5 г сульфата меди ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), 6 г сегнетовой соли ($KNaC_4O_6 \cdot 4H_2O$) и 500 мл дистиллированной воды; к этому раствору при постоянном помешивании добавляют 300 мл 10 % раствора NaOH и доводят дистиллированной водой до 1 л. Реактив хранят в парафинированной посуде при комнатной температуре.

Ход определения. Кровь берут из вены, стабилизируют раствором оксалата натрия (9:1), центрифугируют 10 мин при 2000 об/мин, плазму отсасывают и разли-

вают по 0,2 мл в две пробирки (для параллельных определений). К 0,2 мл плазмы добавляют 0,1 мл тромбина и образованный в пробирке сгусток инкубируют в течение 1 ч при 37 °С. После инкубации сгусток трижды отмывают охлажденным физиологическим раствором, высушивают на фильтровальной бумаге, помещают в пробирку с 1 мл 1N раствора NaOH и прогревают до полного растворения сгустка в течение 5 мин при 60 °С. Пробы охлаждают. В каждую пробирку добавляют по 1 мл реактива Горналла. Через 30 мин пробу выливают в кювету с рабочей гранью в 10 мм и колориметрируют при зеленом светофильтре, ведя отсчет по правому барабану против дистиллированной воды.

Для определения количества фибриногена предварительно строится график соотношения показаний ФЭК и концентрации фибриногена в растворе. Для этого используют стандартные разведения чистого фибриногена в пределах 0,5—10 г/л. С помощью этой калибровочной кривой определяют концентрацию фибриногена в исследуемой плазме.

У здоровых людей содержание фибриногена 2—3,5 г/л.

Толкование результатов. Снижение концентрации фибриногена наблюдается при нарастающей коагулопатии потребления и гипокоагулемии, декомпенсированных и субкомпенсированных формах ДВС-синдрома. Следует помнить, что в подобных ситуациях значительная часть фибриногена может быть заблокирована продуктами фибринолиза и не свертываться под влиянием тромбина. В связи с этим целесообразно параллельно определить методом преципитации фибриноген в плазме и/или сыворотке крови, для чего может быть использована сыворотка, оставшаяся после удаления сгустков при проведении настоящего теста.

В начальных стадиях острого и при компенсированных формах хронического ДВС-синдрома может, как указывалось выше, отмечаться нормальное или даже повышенное содержание фибриногена.

Гиперфибриногенемия также регистрируется при многих острых воспалительных процессах (пневмониях, ревматизме), а также при инфаркте миокарда. Она далеко не всегда говорит о гиперкоагуляции или наклонности к тромбозам. Иногда снижение концентрации фибриногена может быть связано с гипо- и дисфибриногенемиями приобретенного (болезни печени) и врожденного генеза.

2.4.2.6.2. Гравиметрический метод определения фибриногена по Р. А. Рутберг (1961)

Принцип. Образовавшийся после свертывания плазмы фибрин быстро высушивается и по его весу определяется содержание фибриногена в плазме.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) раствор тромбина активностью 10 с.

Ход определения. Из вены берут кровь, смешивают с раствором цитрата натрия (9:1), центрифугируют 5—7 мин при 2000 об/мин, после чего 1 мл плазмы переносят в другую пробирку. К полученной плазме добавляют 0,2 мл раствора тромбина, пробирку ставят на 10 мин в водяную баню (37 °C). В оригинальной методике свертывание вызывают рекальцификацией плазмы, причем рекомендуется добавление к 1 мл плазмы 0,1 мл 3—5 % раствора хлорида кальция. Но автор допускает и использование тромбина или тромбопластина. Мы считаем использование тромбина обязательным, так как при наличии в крови продуктов деградации фибриногена и других антитромбинов, образующихся при рекальцификации, эндогенного тромбина может оказаться недостаточно для превращения всего свертывающегося фибриногена в фибрин.

В процессе свертывания образующийся фибрин наматывают на стеклянную палочку, которую извлекают из плазмы лишь по истечении 10 мин. Если при свертывании образуется плотный сгусток, не наматывающийся на палочку, содержимое пробирки переносят в чашку Петри и из плазмы извлекают сгусток.

Полученный сгусток переносят на беззольный фильтр. Такое высушивание сжатием и перемещением сгустка по фильтру продолжают до тех пор, пока на фильтре в проходящем свете не будет уже заметно следов влаги.

Высушенный фибрин немедленно взвешивают на торсионных весах. В норме масса такого высушенного сгустка, полученного из 1 мл плазмы, равняется 9—15 мг.

При умножении массы сухого фибрина на переводный коэффициент, равный 25, получают значение уровня фибриногена в г/л.

В норме содержание фибриногена в плазме колеблется в пределах 2 — 4 г/л.

2.4.2.6.3. Определение содержания фибриногена в плазме крови по В. А. Белицеру и соавт. (1983)

Принцип. Определяют количество фибрина, получаемого при свертывании фибриногена плазмы тромбином. Предварительно в исследуемую плазму вводят монойодацетат (для инактивации фактора XIII), что исключает включение в сгусток посторонних белков и делает его растворимым в уксусной кислоте.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия с ε-аминокапроновой кислотой; 3,8 г цитрата натрия и 2,62 г ε-аминокапроновой кислоты разводят в 100 мл дистиллированной воды; 2) фосфатный буфер pH 7,0 (0,06 М); 190 мл 0,5 М KH_2PO_4 (68,045 г на 1 л) и 110 мл 0,5 Н едкого натра, для работы берут 20 мл этого основного буферного раствора и доводят объем до 1000 мл дистиллированной водой; 3) 0,15 М хлорида натрия; 4) 0,04 М раствор монойодуксусной кислоты в 0,06 М фосфатном буфере (40 мг монойодуксусной кислоты в 5 мл буфера); 5) тромбин Каунасского предприятия бакпрепаратов. Непосредственно перед исследованием 10 мг тромбина растворяют в 1 мл 0,15 М хлорида натрия, оставляют на 15—30 мин в холодильнике, затем центрифугируют в течение 5 мин при 2000—3000 об/мин для получения прозрачного надосадочного слоя; 6) 1,5 % раствор уксусной кислоты.

Ход определения. Кровь, взятую из вены, стабилизируют в пропорции 9:1 в пластиковой пробирке раствором цитрата натрия с ε-аминокапроновой кислотой и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 мин, плазму отделяют и помещают в лед. Исследуют свежую плазму.

В пробирку вносят 0,2 мл плазмы, прибавляют 1,6 мл 0,06 М фосфатного буфера и помещают в термостат (37 °С). Через несколько минут вносят 0,1 мл 0,04 М раствора монойодуксусной кислоты; спустя 3 мин прибавляют 0,1 мл тромбина. После добавления каждого компонента содержимое пробирки тщательно перемешивают стеклянной палочкой, оставляя ее в пробирке. Полученную смесь инкубируют при 37 °С не менее 15 мин (более продолжительная инкубация допускается). Образовавшийся сгусток фибрина извлекают, наматывая на палочку, либо жидкость сливают, отделяя от сгустка, прижимая последний палочкой. Сгусток промывают дважды в 50 мл 0,15 М раствора хлорида натрия. Затем

один раз промывают в охлажденной дистиллированной воде. Воду с поверхности сгустка дополнительно удаляют фильтровальной бумагой. Полученный сгусток растворяют при помешивании в 5 мл 1,5 % уксусной кислоты при комнатной температуре. Растворение заканчивают за 5 мин. Содержание белка в растворе определяют спектрофотометрически, измеряя при длине волны 280 нм и 320 нм. Экстинкция устойчива, время измерения можно выбирать произвольно.

Концентрацию фибриногена (X) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$X \text{ г/л} = \frac{E\ (280 - 320)}{15{,}067},$$

где E (280—320) — разница величин экстинкции при 320 нм — необходимая поправка на мутность; 225 — коэффициент для выражения количества фибриногена в г %, полученный при анализе 1 % раствора чистого фибрина; 15,067 — коэффициент экстинкции для фибрина в уксусной кислоте при длине волны 280 нм.

Пример расчета. Оптическая плотность, полученная для проб из 0,2 мл плазмы при длине волны 280 нм, равна 0,216, а при длине волны 320 нм равна 0,019. Следовательно, содержание фибриногена составляет:

$$X = \frac{(0{,}216 - 0{,}019)}{15{,}067} = 3{,}33 \text{ г/л}.$$

После растворения сгустка количество белка можно определить не только спектрофотометрически, но и по методу Лоури или с помощью других цветных реакций.

У больных, получающих гепарин, при проведении исследования требуется нейтрализация гепарина протаминсульфатом фирмы «Спофа». 0,4 мг/л протаминсульфата растворяют в 1 мл буфера и 0,1 мл раствора вносят в 0,2 мл плазмы за 5 мин до добавления тромбина, причем в этом случае уменьшают количество фосфатного буфера в пробе с 1,6 мл до 1,5 мл. После этого проводят исследование по описанной выше методике.

2.4.2.6.4. Определение остаточного фибриногена по З. С. Баркагану и Л. П. Цывкиной (1975)

Принцип. Метод основан на способности яда эфы вызывать свертывание не только интактного фибриногена, но и значительной части «растворимого фибрина», находящегося в различных фибрин-мономерных комплексах, что характеризует данный яд как коагулянт, обладаю-

щий наибольшей свертывающей способностью фибриноген/фибринового пула при таких патологических состояниях, как ДВС-синдромы и тромбоэмболии; это свойство яда эфы связано, как указывалось выше, с его способностью образовывать особую разновидность тромбина — тромбин E_m, коагулирующему эффекту которого не препятствует гепарин и комплекс «гепарин — АТ III».

Используют сыворотку исследуемого, полученную после свертывания плазмы. Образовавшийся сгусток может быть использован для определения концентрации фибриногена в гравиметрическом методе Р. А. Рутберг.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) раствор тромбина активностью $15 \pm 2{,}0$ с; 3) рабочий раствор яда эфы активностью $30 \pm 2{,}0$ с; 4) исследуемая сыворотка.

Ход определения. К 0,5 мл сыворотки добавляют 0,1 мл раствора эфы. Смеси инкубируют 20 мин при 37 °С, после чего проводят оценку полученных данных: образование крупных хлопьев оценивается одним плюсом, микросгустков, осаждающихся на дно пробирки,— двумя плюсами, образование гелеобразного сгустка — тремя плюсами.

В последнем случае при достаточной прочности сгустка его можно взвесить, произвести количественную оценку растворимого фибрина.

У здоровых лиц после свертывания тромбином растворимый фибрин таким методом не определяется.

2.4.3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И ГЕПАРИН-КОФАКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ

Среди физиологических (первичных) антикоагулянтов человеческой крови ведущая роль принадлежит антитромбину III— плазменному кофактору гепарина. Дополнительное значение имеют α_2-макроглобулин, протеин С и его кофакторы и др. Последние определяются преимущественно иммунологическими методами и/или с помощью хромогенных субстратов. Описание этих методик приводится в инструкциях к фирменным наборам данных реактивов. Антитромбин III (AT III) исследуется не только иммунологически (по его антигену), но и коагуляционными методами, оценивающими функциональную активность этого антикоагулянта. Важное значение при этом имеет оценка AT III как прогрессивного антитромбина и его гепарин-кофакторная активность.

2.4.3.1. Определение активности АТ III по U. Abildgaard и соавт. (1970) в модификации К. М. Бишевского (1983)

Принцип. Исследуемая бедная тромбоцитами плазма подвергается тепловой дефибринации и смешивается со стандартным количеством тромбина. Через 3 мин инкубации этой смеси в ней определяют остаточную тромбиновую активность (повторные исследования могут быть проведены в последующие 2-минутные интервалы). Чем активнее антитромбин III в исследуемой плазме, тем ниже остаточная тромбиновая активность и тем медленнее свертывается фибриноген, на котором тестируется эта активность.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) буфер Михаэлиса (pH 7,8); 3) раствор тромбина в буфере Михаэлиса: 0,2 мл раствора должны свертывать 0,3 мл 0,4 % раствора фибриногена за 15—16 с; 4) 0,4 % раствор фибриногена в буфере Михаэлиса.

Приготовление дефибринированной плазмы. Бедную тромбоцитами исследуемую плазму прогревают на водяной бане при 56° С (необходимый уровень температуры должен строго контролироваться) в течение 5 мин. После тепловой дефибринации осаждают фибриноген центрифугированием (10 мин при 4000 об/мин). Надосадочный слой используют для проведения исследований.

Приготовление раствора фибриногена. Навеску сухого фибриногена растворяют в буфере Михаэлиса до концентрации 0,6 %. Затем по методу Р. А. Рутберг определяют содержание коагулирующего белка (с добавлением 15-секундного тромбина) и вновь добавляют буфер Михаэлиса с таким расчетом, чтобы концентрация коагулирующего белка была в пределах 0,35—0,4 %.

Ход определения. В силиконированную пробирку набирают 0,8 мл рабочего раствора тромбина, прогревают на водяной бане при 37 °С в течение 2 мин и добавляют к нему 0,2 мл исследуемой дефибринированной плазмы. Немедленно включают секундомер. Ровно через 3 мин икубации этой смеси на водяной бане при 37 °С 0,2 мл ее переносят в пробирку с 0,3 мл раствора фибриногена, предварительно также инкубированного в течение 1 мин при 37 °С. Немедленно включают второй секундомер и регистрируют время свертывания.

Содержание антитромбина III находят по калибровочной кривой или выражают в процентах инактивированного тромбина (либо единицах его инактивации).

Интерпретация результатов. На долю АТ III приходится около 80 % всей антикоагулянтной активности дефибринированной плазмы, в связи с чем его определение имеет исключительно важное клиническое значение. Снижение активности АТ III характерно для массивных тромбозов, ДВС-синдрома и некоторых видов тромбофилий.

Нормальные величины АТ III 80—120 %. При ДВС-синдроме отмечается закономерное снижение уровня АТ III. Снижение АТ III может также наблюдаться при наследственном (врожденном) дефиците АТ III — первичной гематогенной тромбофилии, впервые описанной Egeberg (1965), тромбозах, эмболиях, латентном внутрисосудистом свертывании, а также интенсивном лечении гепарином (в особенности при внутривенном введении его больших доз).

Следует иметь в виду, что уровень АТ III, определенный иммунологическими методами, может быть завышен по сравнению с коагуляционными (при ДВС-синдроме, тромбоэмболиях, тромбозах). Это связано с тем, что иммунологически регистрируется часть функционально неактивного АТ III, находящегося в комплексе с тромбином и некоторыми другими белками.

2.4.3.2. Определение активности АТ III по С. И. Белых (1989)

Принцип. Активность антитромбина III определяют по способности плазмы инактивировать тромбин. Для устранения влияния гепарина плазма обрабатывается сульфатом бария, который разобщает комплекс АТ III — гепарин и сорбирует гепарин, в связи с чем данный метод пригоден для контроля за уровнем АТ III в процессе проведения гепаринотерапии.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) буфер Михаэлиса, рН 7,4; 3) сульфат бария; 4) тромбин (производства Каунасского предприятия бакпрепаратов); 5) фибриноген (производства Каунасского предприятия бакпрепаратов).

Приготовление исследуемой адсорбированной дефибринированной плазмы. В полученную из цитратной крови (соотношение крови и цитрата 9:1) бедную тромбоцитами плазму добавляют сульфат бария из расчета 900 мг/мл плазмы, тщательно перемешивают их стеклянной палочкой или интенсивным покачиванием в течение 5 мин. Сульфат бария удаляют центрифугированием при 300 g

6 мин. Плазму снимают и прогревают на водяной бане в течение 5 мин. Денатурированный фибриноген осаждают центрифугированием в течение 10 мин при 1200 g. Надосадочный слой используют для проведения исследования.

Приготовление раствора фибриногена. Навеску сухого фибриногена растворяют в буфере Михаэлиса из расчета 6 мг/мл. Вместо фибриногена в тесте можно использовать также донорскую плазму, разведенную буфером Михаэлиса в отношении 1:1.

Приготовление раствора тромбина. Разводят тромбин в буфере Михаэлиса из расчета 2 мг/мл. Часть полученного маточного раствора непосредственно перед исследованием разводят буфером Михаэлиса и проверяют коагуляционную активность полученных разведений в системе 0,2 мл раствора тромбина + 0,3 мл раствора фибриногена (реактивы предварительно прогревают при 37 °С не менее минуты). Доводят активность тромбина по времени свертывания до 15—16 с. В случае избыточного разведения для повышения коагуляционной активности добавляют маточный раствор тромбина, который можно хранить при температуре 0—2 °С в течение 1 нед.

Ход определения. Используемые компоненты (раствор фибриногена, рабочий раствор тромбина и исследуемую адсорбированную дефибринированную плазму) прогревают на водяной бане при 37 °С. В пробирку набирают 0,8 мл рабочего раствора тромбина, затем добавляют к нему 0,2 мл исследуемой адсорбированной дефибринированной плазмы и немедленно включают секундомер. Через 3 мин инкубации 0,2 мл смеси переносят в пробирку с 0,3 мл раствора фибриногена. Немедленно включают второй секундомер и регистрируют время свертывания. По калибровочной кривой находят процентное содержание антитромбина III.

Построение калибровочной кривой. Смешанную цитратную плазму 10 здоровых доноров адсорбируют и дефибринируют по описанной выше методике. Эту смесь разводят буфером Михаэлиса в 2, 4, 8 и 16 раз, чем достигается снижение концентрации антитромбина III соответственно до 50; 25; 12,5; 6,25 %. Определяют антитромбиновую активность каждого разведения по времени свертывания в секундах. Строится кривая разведения, на которой по оси ординат откладывается десятичный логарифм времени свертывания в секундах, а по оси абсцисс — активность антитромбина III в процентах в соответствии с приготовленными разведениями.

Метод позволяет определять активность антитромбина III на фоне гепаринотерапии при концентрации гепарина до 3 ЕД/мл плазмы. Для определения АТ III при более высокой концентрации гепарина достаточно провести дополнительную адсорбию плазмы сульфатом бария. Пределы нормальных колебаний 80—120 %.

2.4.3.3. Серийный тромбин-гепариновый тест с вычислением показателей гепарин-кофакторной активности плазмы по К. М. Бишевскому (1983)

Принцип. Степень антикоагулянтного эффекта гепарина зависит от содержания в плазме АТ III и его доступности действия гепарина. Она ослабляется веществами, блокирующими действие гепарина или его комплекса с АТ III. В тесте исследуется влияние разных концентраций гепарина на стандартизированное тромбиновое время плазмы. Результаты сравниваются с аналогичными показателями, полученными на смешанной нормальной плазме от здоровых доноров.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) буфер Михаэлиса, pH 7,8; 3) раствор тромбина в буфере Михаэлиса готовится таким образом, чтобы 0,1 мл его вызывал свертывание смеси 0,1 мл нормальной бедной тромбоцитами плазмы и 0,1 мл буфера Михаэлиса за 15—16 с. Раствор готовится за 5—10 мин до проведения исследования и хранится в силиконированной посуде не более 30—60 мин при 4°С. Активность тромбина проверяется на нормальной плазме в начале и в конце исследовния; 4) гепарин. Для исследования применяется кристаллический гепарин (например, фирмы «Спофа»). Первоначально готовят маточный раствор в концентрации 10 ЕД/мл, из него и изотонического раствора хлорида натрия готовятся рабочие разведения гепарина так, чтобы при добавлении их к бедной тромбоцитами плазме в равных объемах тромбиновое время удлинялось при использовании первой концентрации гепарина (первый раствор) с 15—16 до 30—35 с, а при использовании второго раствора до 90—100 с. Чаще всего это соответствует концентрациям гепарина 0,4—0,6 ЕД/мл. Рабочие растворы гепарина могут храниться при 4°С около 5—7 дней. Поскольку они должны «созреть», готовят их накануне проведения исследования. Тестирование растворов гепарина производится при 37°С путем смешивания 0,1 мл бедной тромбоцитами плазмы с 0,1 мл раствора тромбина и 0,1 мл раствора гепарина.

Приготовление исследуемой плазмы. Из вены исследуемого силиконированной иглой берут кровь (первые 0,5 мл сливают) и смешивают ее с 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Путем центрифугирования получают плазму, бедную тромбоцитами.

Ход определения. В две пробирки, содержащие по 0,1 мл плазмы исследуемого (первая пробирка) и здорового (вторая пробирка), добавляют по 0,1 мл гепарина первой концентрации. Эту смесь прогревают на водяной бане при 37°C в течение 2 мин, после чего в пробирки добавляют по 0,1 мл рабочего раствора тромбина и регистрируют время свертывания.

Аналогично проводится исследование с гепарином второй концентрации.

По результатам исследования высчитываются показатели гепарин-кофакторной активности плазмы:

1. Индекс активации антитромбина III (ИАА, %)

$$ИАА = \frac{Ти_2 - Ти_1}{Тк_2 - Тк_1} \times 100,$$

где в числителе — результаты определения у исследуемого, в знаменателе — данные контроля.

2. Антитромбиновый резерв плазмы (АРП, %)

$$АРП = \frac{Ти_2}{Тк_2} \times 100,$$

Обозначения те же, что при расчете ИАА.

Интерпретация результатов. Пределы колебаний ИАА 80—120 %, АРП 85—115 %.

Гепарин-кофакторная активность (ГКА) плазмы обусловлена преимущественно антитромбином III. Поэтому снижение показателей ГКА наблюдается при дефиците АТ III. Снижение показателей ГКА плазмы при нормальных параметрах АТ III имеет место при нарушении чувствительности («сродства») АТ III к гепарину (врожденные или приобретенные формы неполноценности молекулы АТ III] и/или при формировании у больного феномена гепаринорезистентности, обусловленного нарушениями взаимодействия АТ III и гепарина — при накоплении в плазме крови белков «острой фазы» воспаления (α_1-кислого гликопротеина и др.), иммунных комплексов, компонентов, обладающих антигепариновым действием (фактор 4 и β-тромбоглобулин тромбоцитов, тромбин) и др.

2.4.4. ФИБРИНОЛИЗ

Классическими методами определения фибринолитической активности являются методы эуглобулинового лизиса по Ковальскому или Коваржику. Эуглобулиновая фракция используется в связи с тем, что в ней отсутствует (или находится в значительно меньшей концентрации) большая часть ингибиторов фибринолиза. Другим классическим методом является исследование фибринолиза с использованием фибриновых или фибрин-агаровых пластин по Аструпу. Сохраняя свое базисное значение, они тем не менее имеют ряд существенных недостатков. Одним из главных является значительное количество времени, требующегося для их проведения (от нескольких часов до суток). В последние годы появились более оперативные и стандартизированные методы, в части из которых используется также эуглобулиновая фракция крови.

2.4.4.1. Фактор XIIа-зависимый фибринолиз по Г. Ф. Еремину, А. Г. Архипову (1982)

В основу метода авторами положен известный факт ускорения лизиса эуглобулинов, полученных из обработанной каолином бестромбоцитарной плазмы.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) суспензия каолина 5 мг/мл дистиллированной воды; 3) 1 % раствор уксусной кислоты; 4) 0,277 % раствор хлорида кальция; 5) буфер Михаэлиса, pH 7,4.

Ход определения. К 0,5 мл бедной тромбоцитами плазмы добавляют 7,5 мл дистиллированной воды, 0,25 мл суспензии каолина и 0,18 мл 1 % раствора уксусной кислоты, смешивают и инкубируют 30 мин при 37°С. Затем смесь центрифугируют 5 мин при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость сливают, а осадок эуглобулинов растворяют в 0,5 мл буфере Михаэлиса, добавляют 0,5 мл $CaCl_2$. Образуется сгусток, и регистрируется время его полного лизиса. Регистрация процесса лизиса может осуществляться также графически на коагулографе.

Интерпретация результатов. Нормальные величины XIIа-зависимого фибринолиза (XIIа — ЗФ) 7,3 мин. Пределы колебаний от 3 до 12 мин. Нарушения XIIа — ЗФ обусловливаются изменениями уровня и степени активации компонентов основных плазменных протеолитических систем (свертывания, фибринолиза, калликреин-кининовой и др.) в связи с тем, что этот вид фибринолиза опосредован через триггерную функцию фактора XII. Поэтому XIIа —

ЗФ является базовым методом, который может нарушаться при самой различной патологии в плазменных протеолитических системах и применяется в комплексе с другими методами. При ДВС-синдроме отмечается закономерное угнетение XIIa — ЗФ, начинающееся уже в I его фазе.

2.4.4.2. Экспресс-метод определения резерва плазминогена и суммарного уровня ингибиторов фибринолиза по В. Г. Лычеву, А. Е. Дорохову (1981)

Принцип. В основу метода положено использование такой концентрации стрептокиназы, которая обеспечивает максимальную активацию плазминогена и его переход в плазмин. Последнее обеспечивается с помощью применения различных концентраций стрептокиназы (стрептазы) (разведение маточного раствора 1:50, 1:100, 1:200), добавляемых в эуглобулины, полученных из тест-плазмы (смеси плазм от 5—7 здоровых доноров). Выбирается та концентрация стрептокиназы, которая индуцировала лизис эуглобулинов за кратчайшее время. В методике должен использоваться высокоактивный тромбин для избежания неполного свертывания фибриногена и получения неполноценных сгустков, что нередко имеет место при ДВС-синдроме. Исследования также ведутся на эуглобулиновой фракции плазмы, получаемой путем изоэлектрического осаждения белков уксусной кислотой, содержащей факторы свертывания и фибринолиза при почти полном отсутствии основных ингибиторов обеих систем (α_2-антиплазмина, антитромбина III и др.). Определяют скорость лизиса сгустков эуглобулинов, полученного при действии тромбина. В этих условиях скорость лизиса зависит лишь от концентрации плазминогена и фибриногена, причем использование указанной выше концентрации стрептокиназы в значительной степени нивелирует зависимость времени лизиса от уровня фибриногена.

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) буфер Михаэлиса, pH 7,4; 3) 1 % раствор уксусной кислоты; 4) раствор стрептокиназы на буфере Михаэлиса; 5) раствор тромбина активностью 3—5 с.

Целесообразно пользоваться набором «Стрептокиназа для диагностических целей» предприятия по производству бакпрепаратов Ленинградского НИИ вакцин и сывороток, в котором содержатся и стрептокиназа, и тромбин. В этом случае необходимая концентрация стрептокиназы (конечная) соответствует 500 разовым дозам в мл. При переходе на другой перепарат стрептокиназы необходимо определить оптимальную ее концентрацию.

Ход определения. Для исследования используют бедную тромбоцитами плазму, полученную из цитратной крови. Для получения эуглобулиновой фракции к 8 мл дистиллированной воды добавляют 0,15 мл 1 % раствора уксусной кислоты и 0,5 мл исследуемой плазмы. После 30 мин охлаждения при 4°С эуглобулины осаждают центрифугированием при 1500 об/мин в течение 7 мин. Надосадочный слой сливают, пробирку осушают опрокидыванием на фильтровальную бумагу. Осадок эуглобулинов растворяют в 0,5 мл буфере Михаэлиса. Затем добавляют 0,1 мл раствора стрептокиназы и тотчас же 0,1 мл тромбина, включают секундомер и регистрируют время полного лизиса сгустка. Исследование проводится на водяной бане при 37°С.

Оценка результатов. Время лизиса эуглобулинов из исследуемой плазмы сравнивают со средним временем лизиса эуглобулинов, полученных из контрольных образцов плазмы здоровых людей. Определяют индекс резерва плазминогена (ИРП) по формуле:

$$\text{ИРП}, \% = \frac{\text{ЛИСк}}{\text{ЛИСи}} \times 100,$$

где ЛИСк — среднее время лизиса эуглобулинов контрольных образцов, а ЛИСи — исследуемого образца.

Пределы нормальных колебаний ИРП 90—110 %.

Диагностическое значение и интерпретация. Снижение ИРП свидетельствует об уменьшении уровня плазминогена по отношению к уровню фибриногена, а при нормальной концентрации последнего — об абсолютном снижении уровня плазминогена, что наблюдается при синдроме ДВС, при массивных тромбозах, лечении стрептокиназой и урокиназой. Восстановление резерва плазминогена достигается путем введения препаратов, содержащих этот профермент (свежезамороженная плазма). Таким образом, определение резерва плазминогена имеет важное значение для диагностики и контролируемого лечения ДВС-синдрома.

2.4.4.2.1. Лизис цельных плазменных сгустков, индуцированный стрептокиназой, и определение суммарного уровня ингибиторов фибринолиза

Принцип метода состоит в максимально быстрой активации плазминогена в цельной плазме крови оптимальным количеством стрептокиназы. Часть образовавшегося плазмина ингибируется «быстрыми» антиплазминами (в основном α_2-антиплазмином). О количестве остаточного сво-

бодного плазмина судят по скорости лизиса плазменного сгустка, полученного при действии тромбина. Сравнивая скорость лизиса плазменных сгустков со скоростью эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой, можно получить информацию о суммарном уровне ингибиторов фибринолиза, преимущественно быстро действующих антиплазминов.

Реактивы. Те же, что и в предыдущем методе.

Ход определения. К 0,5 мл цитратной бедной тромбоцитами плазмы добавляют 0,1 мл рабочего раствора стрептокиназы и тотчас же 0,1 мл тромбина. Включают секундомер и регистрируют время полного растворения сгустка. Исследование проводится на водяной бане при 37°С.

Оценка результатов и их интерпретация. В норме лизис наступает через 140—150 с.

Для расчета активности антиплазминов удобно пользоваться следующей формулой:

$$АП = \frac{А}{В} \times 100,$$

где А — величина постоянная для каждой серии стрептокиназы и устанавливается при исследовании контрольных образцов плазмы здоровых людей (не менее 10);

$$В = \frac{1}{ЛИСк} - \frac{1}{ПЛк},$$

где ЛИСк — среднее время лизиса эуглобулиновых сгустков контрольных образцов;

$$А = \frac{1}{ЛИСи} - \frac{1}{ПЛи},$$

где ЛИСи — время лизиса эуглобулинового сгустка исследуемого образца, ПЛи — время лизиса плазменного сгустка исследуемого образца. Пределы нормальных колебаний АП 80—120 %. Повышение антиплазминовой активности наблюдают при тромбозах, ДВС-синдромах, парапротеинемических гемобластозах, хронических воспалительных заболеваниях и др.

Определение активности антиплазминов имеет значение для диагностики некоторых тромбофилических состояний, выбора способов терапии и контроля за ее эффективностью.

2.4.4.3. Определение компонентов фибринолитической системы с использованием азофибрина по В. А. Монастырскому и соавт. (1988)

Азофибрин (производится НПКО «ДІАГНОСТИКУМ» при Львовском НИИ гематологии и переливания крови) — хромогенный субстрат, созданный авторами и представляющий собой фибрин, ковалентно модифицированный н-диазобензолсульфокислотой по аминокислотным остаткам Тир и Гис, имеющий вид порошка от оранжевого до темно-вишневого цвета с размером частиц, не превышающих 1000 мкм.

В основе методов лежит способность плазмина (сериновой протеиназы трипсинового типа) расщеплять нерастворимый азофибрин с освобождением и переходом в раствор окрашенных пептидов (азопептидов), концентрация которых определяется фотометрически и пропорциональна активности плазмина.

2.4.4.3.1. Определение концентрации плазмина и плазминогена в плазме

Принцип. По степени гидролиза азофибрина определяют **ФА** плазмы крови до и после активации ее стрептокиназой; по **ФА** до активации — содержание плазмина, а по разнице между **ФА** активированной и неактивированной плазмы — содержание плазминогена.

Ход определения. В 3 пробирки вносят по 10 мг азофибрина и добавляют в 1-ю и 3-ю по 0,85 мл, а во 2-ю 0,7 мл 0,05 М натрийфосфатного буфера, содержащего 0,15 М NaCl (pH 7,4). Затем в 1-ю и 2-ю пробирки вносят по 0,15 мл исследуемой плазмы крови, после чего во 2-ю пробирку добавляют 0,15 мл раствора стрептокиназы (10 000 МЕ/мл). Пробирки ставят на водяную баню при 37°С и включают секундомер. Время инкубации 1 ч. Содержимое пробирок 1 раз в 15—20 мин осторожно перемешивают, не допуская налипания субстрата на стенках выше уровня буфера. После инкубации во все три пробирки добавляют по 3 мл дистиллированной воды, а в 3-ю (контроль) — дополнительно 0,15 мл исследуемой плазмы. Содержимое пробирок быстро фильтруют через тонкий слой ваты, находящейся в шприце, продавливая его поршнем. К фильтрам добавляют по 0,02 мл 5 М раствора NaOH, после перемешивания мгновенно развивается интенсивное окрашивание от оранжевого до красного. Интенсивность окраски фильтратов проб (1-й и 2-й пробирок)

фотометрируют против контроля (3-я пробирка) на спектрофотометре при длине волны 440 нм на ФЭК-56 М со светофильтром № 3 (синим) при длине оптического пути 1 см.

Расчет производят по формуле:

$$Пн = E_1 \cdot K_1 \%; \quad Пг = (E_2 - E_1) \cdot K_2 \%,$$

где Пн и Пг — содержание плазмина и плазминогена; E_1 и E_2 — поглощение (оптическая плотность фильтрата) соответственно в 1-й и 2-й пробирках; K_1 и K_2 — расчетные коэффициенты, выведенные для каждой серии субстрата при исследовании пула плазмы здоровых доноров. При этом содержание плазмина и плазминогена в плазме крови здоровых доноров принимают за 100 %.

Пример расчета. Для пула плазмы 10 здоровых доноров $E_1 = 0{,}150$, $E_2 = 0{,}320$; тогда $K_1 = \frac{100}{E_1} = 667$, а $K_2 = \frac{100}{E_2 - E_1} = 588$.

Если при исследовании плазмы больного получены результаты: $E_1 = 0{,}100$, $E_2 = 0{,}400$, то $Пн = 0{,}100 \times 667 = 67\ \%$, а $Пг = (0{,}400 - 0{,}100) \times 558 = 176\ \%$.

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном содержании плазминогена и пониженном уровне плазмина в плазме крови больного.

2.4.4.3.2. Определение антиплазминов в плазме крови

Принцип. Инкубация плазмина с исследуемой плазмой приводит к торможению его активности, степень которого зависит от количества ингибиторов (антиплазминов) в плазме.

Ход определения. Раствор плазмина 0,2 мл (3,5 АЕ[1]/мл); белка 2,5 мг/мл смешивают с 0,2 мл плазмы крови, разведенной в 20 раз. Смесь выдерживают 1 ч при 20°С. Параллельно в 2 пробирки вносят по 5 мг азофибрина и добавляют по 0,7 мл 0,05 М натрийфосфатного буфера, содержащего 0,15 М NaCl (pH 7,4). После окончания инкубации плазмина с плазмой 0,3 мл смеси переносят в 1-ю пробирку с суспензией азофибрина, а во 2-ю пробирку — 0,15 мл исходного раствора плазмина. Обе пробирки выдерживают в течение 1 ч в водяной бане при 37°С, после чего во 2-ю пробирку добавляют 0,15 мл разведенной

---

[1] АЕ — единица активности плазмина по лизису азофибрина. Однако АЕ равняется такому количеству плазмина, которое дает прирост оптической плотности, равный 1, за 1 ч. Инкубационная смесь (1 мл): 5 мг азофибрина, 10—100 мкг плазмина. Инкубация 1 ч.

плазмы. Объем проб в пробирках доводят до 4 мл дистиллированной водой, после чего пробы фильтруют через вату в шприце и измеряют оптическую плотность фильтратов проб (предварительно добавив по 0,02 мл 5 М раствора NaOH) против дистиллированной воды.

Количество антиплазминов в плазме (выраженное в процентах торможения активности плазмина в пересчете на 1 мл плазмы) определяют по формуле: $(E_2 - E_1) \cdot K$, где: E_1 и E_2 — поглощение в 1-й и 2-й пробирках; K — расчетный коэффициент, выведенный для каждой серии субстрата, который определяют при исследовании пула плазмы здоровых доноров.

Пример расчета. При исследовании плазмы больного получены следующие результаты: $E_1 = 0{,}100$, $E_2 = 0{,}350$ ($K = 748$). Тогда количество антиплазминов равно: $(0{,}350 - 0{,}100) \times 748 = 187\ \%$ в 1 мл.

Нормальный показатель уровня антиплазминов в плазме, полученный при исследовании плазмы 20 здоровых доноров, равняется $100 \pm 17\ \%$ на 1 мл.

Оценка и толкование результатов методов, основанных на использовании азофибрина. Следует отметить, что азофибрин не является строго специфичным субстратом плазмина, поскольку его эффективно гидролизуют также трипсин, пепсин, папаин, субтилизин и другие протеиназы микроорганизмов. В то же время тромбин не способен расщеплять азофибрин.

Плазмин, который образуется при активации плазминогена, является единственным физиологическим фибринолитиком организма. Поэтому спонтанная ФА плазмы крови, определяемая по лизису азофибрина, обычно обусловлена именно уровнем (активностью) плазмина. Однако в некоторых случаях, например при внутривенном введении больным препаратов протеиназ, спонтанная ФА будет определяться не только плазмином, но и общей концентрацией протеиназ — фибринолитиков.

2.4.5. МЕТОДЫ, ВЫЯВЛЯЮЩИЕ МАРКЕРОВ ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА

2.4.5.1. Паракоагуляционные тесты

Эти тесты основаны на феномене паракоагуляции — осаждении продуктов расслоения фибриногенового пула: растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК),

образующихся в процессе протеолитической деградации молекул фибриногена/фибрина под действием тромбина и плазмина.

2.4.5.1.1. Этаноловый тест по H. C. Godal и соавт. (1971) в модификации В. Г. Лычева (1975)

Принцип. Появление желеобразной массы (сгустка) в плазме при добавлении к ней 50 % этанола говорит о наличии в ней комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации (ферментного расщепления плазмином) фибриногена. Для предупреждения образования таких комплексов после забора крови из вены в стабилизатор добавляется ингибитор фибринолиза — ε-аминокапроновая кислота (ЕАКК).

Реактивы. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) 0,1 М раствор ЕАКК; 3) 50 % этанол (точность концентрации важна и проверяется спиртометром). Этанол разводится дистиллированной водой.

Приготовление цитратно-ЕАКК смеси: 325 мг сухой ЕАКК растворяют в 25 мл 3,8 % раствора цитрата натрия.

Ход определения. Кровь берут из вены силиконированной иглой (без наложения жгута), первые 1—2 мл ее не используют, остальную часть собирают в помещенную на измельченный лед силиконированную пробирку, содержащую охлажденный цитратно-ЕАКК раствор (9:1). Смешанную со стабилизатором кровь центрифугируют при 2—4° С в течение 5 мин при 1500 об/мин, плазму отсасывают.

Богатую тромбоцитами плазму (0,4 мл) переносят в другую силиконированную пробирку (охлажденную) и добавляют к ней 0,15 мл 50 % раствора этанола, пробирку встряхивают и включают секундомер. Через 10 мин (при комнатной температуре или при 4—8°С) определяют, появился ли в плазме желеобразный сгусток.

Чтение результатов. При наличии в исследуемой плазме заблокированных фибрин-мономеров, т. е. их комплексов с продуктами деградации фибриногена (продуктами фибринолиза) и фибриногеном, в плазме под влиянием этанола образуется желеобразный сгусток. Результат читается только через 10 мин, более позднее образование геля и сгустка не учитывается. Положительный этаноловый тест говорит о том, что в организме идет диссеминированное или массивное локальное внутрисосудистое свертывание крови, сопровождающееся лизисом образовавшегося фибрина.

Тест используется для диагностики ДВС-синдрома, а также массивных тромбозов. Чаще он бывает положительным на ранних этапах процесса и может стать отрицательным в период резко выраженной гипофибриногенемии (менее 0,5 г/л), а также после поглощения фибрин-мономерных комплексов системой фагоцитирующих макрофагов. При волнообразном течении ДВС-синдрома в разные периоды заболевания может наблюдаться чередование положительных и отрицательных результатов теста.

Варианты методики и оценка результатов. Авторами метода и другими исследователями был предложен ряд вариантов постановки теста, в частности, с добавлением к плазме не только ЕАКК, но и трасилола (для более полной блокады в пробирке как фибринолиза, так и других видов протеолиза). Такая модификация целесообразна при обследовании больных с острыми некротическими процессами, при которых отмечается поступление в кровь тканевых протеаз (при панкреонекрозах и др.).

Некоторые авторы придают также значение образованию в исследуемой плазме не геля, а крупнозернистых коагулянтов, считая такую реакцию слабоположительной. Однако Godal и соавт. отвергают такую трактовку и считают, что только образование геля или сгустка с достоверностью говорит о наличии в плазме продуктов паракоагуляции.

2.4.5.1.2. Протаминсульфатный тест по Латалло и соавт. (1971)

Принцип. Появление в плазме сгустка при добавлении к ней протаминсульфата говорит о наличии в этой плазме неполимеризующихся (заблокированных) фибрин-мономерных комплексов. Возможность образования этих комплексов после забора крови предупреждается добавлением ЕАКК, силиконированием и охлаждением.

Реактивы: 1) те же, что и в предыдущей методике; 2) 1 % раствор протаминсульфата (готовится в день исследования и хранится при 4°С).

Ход определения. Забор крови проводится так же, как и в предыдущем методе (обычно оба теста — этаноловый и протаминсульфатный — выполняются параллельно). Набирают кровь в охлажденную (+ 4° С) силиконированную пробирку, сразу же смешивают с цитратно-ЕАКК раствором (9:1), центрифугируют при 2—4°С 5 мин при 1500 об/мин, снимают богатую тромбоцитами плазму

и дополнительно центрифугируют в тех же условиях 20 мин при 4000 об/мин.

К 0,4 мл бедной тромбоцитами плазмы, приготовленной в условиях силиконирования и охлаждения, добавляют 0,1 мл 1 % раствора протаминсульфата. Немедленно включают секундомер, перемешивают содержимое пробирки встряхиванием и помещают пробирку на водяную баню (37°С). Через 10 и 30 мин определяют, образовался ли в плазме сгусток или гель.

Чтение результатов. При положительном результате в плазме появляется гомогенный крупный сгусток либо несколько таких сгустков. Хлопья, зернистость и муть не учитываются. Тест может давать ложноположительный результат при выраженной гиперфибриногенемии (более 8 гл). При ДВС-синдроме тест реже дает положительный результат, чем этаноловый, но нередко определяется положительным тогда, когда последний становится уже отрицательным. Поэтому эти тесты дополняют, а не заменяют друг друга.

В последнее время разработан паракоагуляционный тест с орто-фенантролином, который, по данным его авторов, позволяет более надежно выявлять РФМК.

2.4.5.1.3. Определение РФМК в плазме орто-фенантролиновым тестом по В. А. Елыкомову, А. П. Момоту (1987)

Принцип метода. Появление в плазме хлопьев в течение первых 2 мин после добавления к ней раствора о-фенантролина свидетельствует о наличии растворимых высокомолекулярных фибрин-мономерных комплексов. Скорость образования хлопьев зависит от концентрации РФМК, что позволяет оценивать количество РФМК в эквиваленте фибрин-мономера.

Реактивы: 1) 0,33 М (0,78 %) раствор о-фенантролина гидрохлорида («Союзхимреактив», «Спофа») в дистиллированной воде. Готовят непосредственно перед исследованием и используют в течение первых 2 ч. Раствор, изменивший свою окраску с бесцветной на розовую, для выполнения исследования непригоден; 2) 3,8 % раствор цитрата натрия.

Ход определения. Кровь получают из вены силиконированной иглой и смешивают в силиконированной пробирке с раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Смесь центрифугируют при 300 g (около 1500 об/мин) в течение 5 мин, после чего отделенную плазму в объеме 0,1 мл смешивают при комнатной температуре в пробирке с 0,1 мл

Таблица 3. **Перевод результатов о-фенантролинового теста (с) в количественное содержание фибрин-мономерных комплексов в эквиваленте фибрин-мономера (по средним точкам)**

Время, с	Концентрация, г/л · 10^{-2}	Время, с	Концентрация, г/л · 10^{-2}	Время, с	Концентрация, г/л · 10^{-2}
5—6	28	15	14	32—33	7,0
7	26	16	13	34—36	6,5
8	24	17—18	12	37—40	6,0
9	22	19—20	11	41—45	5,5
10	21	21—23	10	46—54	5,0
11	19	24—25	9	55—69	4,5
12	17	26	8,5	70—87	4,0
13	16	27—28	8,0	88—120	3,5
14	15	29—31	7,5		

раствора о-фенантролина гидрохлорида, включают секундомер. Непрерывно покачивая пробирку в проходящем свете, отмечают время от момента смешивания реагентов до начала появления первых хлопьев. Учет проводят в течение 2 мин.

Оценка результатов. Тест считается положительным, если в плазме появляются хорошо видимые в проходящем свете хлопья. Результаты теста выражают в секундах и по калибровочной кривой или с помощью табл. 3 определяют количественное содержание комплексов фибрин-мономера.

Построение калибровочной кривой. Получение фибрин-мономера. К 100 мл донорской бедной тромбоцитами плазмы последовательно при полном растворении каждого агента добавляют 0,46 г ЭДТА, затем 10 г мочевины и 0,1 г тромбина. Смесь выдерживают при 37°С в течение 30 мин, после чего к ней добавляют 900 мл следующего раствора: 4 части 0,14 М хлорида натрия и 1 часть 0,075 М боратного буфера рН 7,6. Разбавленную плазму инкубируют 1 ч при 37°С. Образовавшийся сгусток фибрина после отделения от сыворотки отжимают, промывают 0,14 М хлоридом натрия и после измельчения помещают при перемешивании в 70 мл 10% раствора мочевины на ацетатном буфере (0,02 М, рН 5,2) до полного растворения. Раствор фибрин-мономера смешивают с 600 мл боратного буфера. Образовавшийся гель фибрина извлекают, отмывают в 0,14 М хлориде натрия и вновь растворяют в 50 мл 10 % мочевины на ацетатном буфере, как ранее. После фильтрации концентрацию фибрин-мономера определяют на спектрофотометре при 280 нм, где 1 мг/мл соответствует 1,56.

Плазму, содержащую фибрин-мономер, получают сме-

шиванием бедной тромбоцитами плазмы донора с раствором фибрин-мономера (2,8 г/л). При этом концентрация фибрин-мономера оказывается равной $28 \cdot 10^{-2}$ г/л. Полученную таким образом плазму дополнительно разводят нормальной донорской плазмой в 1,3; 2; 4; 8 раз, чем снижают концентрацию фибрин-мономера соответственно до 21, 14, 7, $3{,}5 \cdot 10^{-2}$ г/л. По описанной выше методике проведения о-фенантролинового теста определяют время начала образования преципитатов в каждом из перечисленных разведений. Все измерения повторяют трижды и при хорошем совпадении результатов рассчитывают средние арифметические величины. По этим данным строят калибровочную кривую: по оси ординат откладывают десятичный логарифм в секундах, а по оси абсцисс логарифм концентрации фибрин-мономера в г/л.

Диагностическое значение. о-фенантролиновый тест становится положительным и выявляет различное содержание РФМК при ДВС-синдроме, а также тромбозах и эмболиях. В отличие от других паракоагуляционных тестов о-фенантролиновый тест позволяет проводить количественный динамический контроль за содержанием РФМК в плазме, в том числе в процессе лечения.

Причины ошибок. 1. Использование раствора о-фенантролина в неточной концентрации или потерявшего активность (приобретает розовую окраску). 2. Использование вместо о-фенантролина гидрохлорида других видов этого вещества, не пригодных для выполнения теста, например о-фенантролина моногидрата и др. 3. Неправильный забор крови и позднее ее использование для анализа — получение крови узкой иглой, использование несиликонированной посуды, несоблюдение соотношения крови и цитрата натрия, позднее исследование крови после извлечения из вены (более 2 ч).

2.4.5.2. Определение ранних продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и РФМК в сыворотке по тесту склеивания стафилококков

Принцип метода. Тест основан на способности некоторых штаммов золотистого стафилококка рецепторно взаимодействовать с двумя участками молекулы фибриногена, фибрин-мономера или ранних ПДФ (фрагмента X). В сыворотке, полученной после свертывания плазмы, из этих компонентов остаются РФМК и фрагмент X. При смешивании разных разведений сыворотки с гомогенной взвесью стафилококков по агглютинации определяют суммарное содержание РФМК и фрагмента X.

Реактивы. Комплект реактивов для выполнения теста выпускается КНПО «Диагностикум» при Львовском НИИ гематологии и переливания крови. В комплект входят: 1. Стафилококковый диагностикум, содержащий убитые клетки штамма стафилококка с высоким содержанием «клампинг-фактора». 2. Глицерин-буферная смесь во флаконе, куда помещен стержень для магнитной мешалки. Сухой стафилококковый диагностикум (см. выше) переносится во флакон с буферно-глицериновой смесью. С помощью магнитной машалки компоненты смеси тщательно перемешиваются в течение 2 ч. Качество суспензии проверяется на стекле, где смешивают каплю диагностикума с каплей физиологического раствора или буфера. Если на стекле выявляются агглютинаты бактериальных клеток, то диагностикум для созревания требует дополнительной инкубации при 4°С в течение 12—24 ч, после чего его повторно в течение 2 ч перемешивают на магнитной мешалке. 3. Стандартный образец фибриногена. Перед использованием, согласно инструкции, разводится до концентрации 32 мкг/мл. 4. Коагулирующая смесь для получения сыворотки из исследуемой плазмы. Содержит тромбин, $CaCl_2$ и ЕАКК и разводится согласно инструкции. 5. Буфер (трис-HCl) концентрированный (1,5 М, pH 7,4). Перед использованием разводится в 10 раз дистиллированной водой. 6. Пластиковые пробирки для микропроб однократного применения (на 1,5 мл), снабженные пробками. 7. Планшет полистироловый на 72 лунки.

Получение сыворотки и ее разведений. Плазму получают из цитратной крови, взятой из вены или пальца (0,4 мл). Кровь центрифугируют при 1500 об/мин в течение 7 мин и получают в надосадке богатую тромбоцитами плазму. Исследование можно проводить и на обедненной тромбоцитами плазме (3000 об/мин, 20 мин).

К 0,1 мл плазмы, помещенной в пробирку для микропроб, добавляют 0,1 мл коагулирующей смеси, содержащей тромбин.

Пробирку с разведенной таким образом плазмой закрывают пробкой, переворачивают и энергично встряхивают несколько раз. Смесь в пробирке инкубируют на водяной бане при 37°С в течение 5—8 мин. Разбавленную в 2 раза сыворотку получают, оттесняя сгусток пипеткой.

Готовят серию дальнейших разведений сыворотки на трис-HCl буфере, используя лунки полистиролового планшета. В каждую лунку (кроме первой) одного ряда лунок планшета вводят по 0,05 мл буфера. Затем в первую лунку

добавляют 0,1 мл исследуемой разведенной в 2 раза сыворотки. Затем из первой лунки во вторую переносят 0,05 мл сыворотки, получая разведение 1:4, и таким же способом в следующих лунках получают остальные разведения (до 1:128).

Ход определения. К быстро сделанным разведениям сыворотки добавляют по 0,05 мл (или по 1 капле) суспензии стафилококкового диагностикума. Реагенты смешивают энергичным ежесекундным покачиванием планшета с наклоном до 45°С на протяжении 3 мин, после чего визуально в отраженном свете за 1 мин учитывают наличие агглютинации.

Оценка результатов. Проводится по наибольшему разведению сыворотки, в котором при добавлении стафилококкового диагностикума еще выявляют отчетливые агрегаты стафилококков. Например, склеивание произошло в разведениях сыворотки 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, а в разведении 1:32 его не было. Зная чувствительность диагностикума (определенного на стандарте фибриногена согласно инструкции), можно рассчитать количество РФМК и фрагмента X в исследуемой сыворотке. В нашем примере: $16 \times 0{,}5 = 8{,}0$ мкг/мл, где 16 — наибольшее разведение сыворотки, в котором еще произошло склеивание, а 0,5— чувствительность диагностикума к фибриногену (в мкг/мл). В параллельно проводимом контроле сыворотка заменяется тем же объемом буфера.

Чувствительность диагностикума колеблется в пределах 0,5—4 мкг/мл.

Интерпретация полученных данных. Нормальные величины суммарного содержания ранних ПДФ и РФМК составляют 0—2 мкг/мл. Повышение концентрации наблюдается при ДВС-синдроме, массивных тромбозах и тромбоэмболиях, а также других видах внутрисосудистого свертывания крови.

Возможные ошибки. 1. Загрязнение буфера или суспензии стафилококкового диагностикума фибриногеном плазмы или крови. 2. Недостаточное перемешивание плазмы с коагулирующей смесью, что существенно завышает показания теста за счет несвернувшегося фибриногена. 3. Недостаточно энергичное перемешивание стафилококкового диагностикума с разведенной сывороткой при слабом покачивании планшета. 4. Несоблюдение температурного режима хранения рабочих растворов. Время пребывания растворов вне охлаждения не должно превышать 30 мин ежедневно.

Оптимальный режим хранения рабочих растворов диа-

гностикума и фибриногена при минус 5—15°С, коагулирующей смеси и буфера — при 2—8°С позволит использовать их на протяжении 2 мес.

2.4.5.3. Оценка степени повреждения эритроцитов по З. С. Баркагану и И. В. Тамарину (1987)

Принцип. Одним из постоянных проявлений внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза является повреждение (фрагментация) эритроцитов при прохождении их через микрососуды, заблокированные нитями фибрина. Предлагаемый метод объективной оценки повреждения эритроцитов основан на разделении стабилизированной цитратом крови в градиенте плотности — растворе фиколл-верографина с удельной плотностью 1,077. В таком растворе неповрежденные эритроциты оседают на дно, а поврежденные («облегченные») всплывают и концентрируются в клеточном кольце, располагающемся между раствором фиколл-верографина и находящемся над ним слоем плазмы.

Реактивы и оборудование. 1) 3,8 % раствор цитрата натрия; 2) 0,85 % раствор хлорида натрия; 3) 3 % раствор уксусной кислоты; 4) 36,17 % раствор верографина (в дистиллированной воде); 5) 9 % раствор фиколла (в дистиллированной воде); 6) ареометр АОН — 2 (1000—1080); 7) центрифуга.

Предварительно смешивают 10 частей раствора верографина с 24 частями раствора фиколла. Проверяют ареометром плотность полученного раствора, которая должна равняться 1,077.

Ход определения. Кровь берут из вены и смешивают с 3,8 % раствором цитрата натрия в отношении 9:1, 2 мл стабилизированной крови, разводят 6 мл изотонического раствора хлорида натрия и наслаивают на 3 мл раствора фиколл-верографина в центрифужной пробирке. Центрифугируют 40 мин при 400 g (около 1500 об/мин), в результате чего содержимое пробирки разделяется на 4 слоя. На дно пробирки (нижний слой) осаждаются клетки, имеющие наибольшую плотность,— неповрежденные эритроциты и гранулоциты; над этим осадком располагается средний слой — раствор фиколл-верографина, а над ним кольцо из всплывших моноцитов, лимфоцитов и тромбоцитов с большей или меньшей примесью поврежденных эритроцитов (3-й слой — интерфаза). Еще выше расположен 4-й слой разведенной физиологическим раствором

плазмы. В норме интерфаза белесовато-опалесцирующего цвета. Чем больше в ней эритроцитов, тем более она окрашивается в розовый или красный цвет, что характерно для ДВС-синдрома и выраженной гипохромной анемии. Визуально можно проводить качественную оценку степени повреждения эритроцитов.

Количественная оценка содержания в интерфазе эритроцитов проводится следующим образом. Верхние $^{2}/_{3}$ среднего (второго) слоя вместе с интерфазой отсасывают пипеткой и переносят в другую пробирку. Дважды отмывают клетки 6-кратным объемом физиологического раствора хлорида натрия с центрифугированием 10 мин при 400 g. Надосадочную жидкость удаляют, осадок ресуспендируют в 2 мл физиологического раствора хлорида натрия и подсчитывают содержание в суспензии эритроцитов. Так как клеточная суспензия, кроме эритроцитов, содержит большое количество лейкоцитов, то сначала подсчитывают общее число клеток, а потом из него вычитают число клеток (лейкоцитов), оставшихся после кислотного гемолиза.

Для подсчета общего числа клеток 0,1 мл суспензии разводят в 2 мл изотонического раствора хлорида натрия, заполняют камеру Горяева и подсчитывают количество клеток в 25 больших квадратах. Затем результат подсчета умножают на $5 \cdot 10^7$. Полученная цифра соответствует концентрации клеток в 1 л суспензии. Для подсчета лейкоцитов 0,1 мл суспензии разводят в 2 мл 3 % уксусной кислоты, заполняют камеру Горяева и подсчитывают количество клеток в 25 больших квадратах. Умножая результат на $5 \cdot 10^7$, получают концентрацию лейкоцитов в 1 л суспензии. Полученный после вычитания результат соответствует количеству эритроцитов в интерфазе. При качественной оценке результатов выполнение теста занимает не более 50 мин, при количественной — не более 1,5 ч.

Оценка результатов и их интерпретация. Нормальное количество «облегченных» эритроцитов, находящихся в интерфазе, колеблется от 0 до $450 \cdot 10^6$/л (в среднем $275 \cdot 10^6$/л). У больных с ДВС-синдромом количество эритроцитов в интерфазе резко возрастает и превышает средние контрольные показатели в 5 раз (более 1400×10^6/л). У большинства больных с ДВС-синдромом количество эритроцитов в интерфазе превышает $4—5 \cdot 10^9$/л, доходя у ряда больных до $2—4 \cdot 10^{10}$/л и более. При оценке результатов исследования следует учитывать, что количество облегченных эритроцитов возрастает и при других видах внутрисосудистого гемолиза и гипохромной анемии.

Глава 3

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДВС-СИНДРОМА

3.1. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Ранее уже указывалось, что ДВС — неспецифический синдром, или «вторая болезнь», так как он формируется в результате первичного основного заболевания, травмы или какой-либо другой патологической ситуации. В связи с этим одним из основных принципов терапии является лечение (устранение) первичной клинической патологии, вызвавшей ДВС. Будучи примененными своевременно и в полном объеме, эти мероприятия — в чем мы неоднократно убеждались на практике — уже сами по себе могут значительно ослабить, а иногда и вообще полностью купировать ДВС-синдром. К ним, в частности, относится назначение мощной и рационально подобранной антибактериальной терапии при сепсисе и инфекционных заболеваниях, ушивание кровоточащего сосуда и восстановление целостности тканей при массивном кровотечении, своевременное прекращение приема или введения средств, способствующих развитию ДВС-синдрома.

Здесь, однако, необходимо помнить о том, что все назначаемые средства и мероприятия следует рассматривать в плане их возможного влияния на те системы и механизмы, от которых также непосредственно зависит течение ДВС-синдрома,— плазменные ферментные системы (гемостаза, фибринолиза и др.), системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), микроциркуляции и др. С учетом этого необходимо отбирать лишь те средства, которые не оказывают существенного отрицательного эффекта на функционирование этих систем и не усугубляют тем самым дальнейшее развитие ДВС. Подобные ситуации требуют от врача хороших специальных знаний в области клинической фармакологии, фармакокинетики, трансфузиологии, гемостазиологии и других областях современной медицины.

Так, трансфузии крови, особенно консервированной и в значительных объемах, иногда не только не помогают больному с ДВС-синдромом, но ставят под угрозу его жизнь, так как могут окончательно нарушить работу системы мононуклеарных фагоцитов, работающую при данном синдроме и без того всегда на грани срыва.

Также отрицательный эффект может оказать ряд лекарственных препаратов — некоторые антибиотики (большие дозы ристомицина, пенициллина, гентамицина и др.),

кортикостероиды, эстрогено-прогестивные препараты, высокомолекулярные декстраны, жировые эмульсии, концентраты факторов свертывания и некоторые другие (см. главу 4).

Исключительная осторожность должна быть проявлена при необходимости проведения различных, даже простейших оперативных вмешательств и манипуляций. Они должны производиться только в условиях коррекции ДВС-синдрома и вызвавшей его причины, с минимальной травматизацией тканей, тщательным местным гемостазом и мониторированием основных параметров гемостазиограммы. Но опасна и чрезмерная медлительность в принятии решений, особенно при острых манифестирующих формах ДВС, развертывающейся картине шока и т. п. В подобных ургентных ситуациях важнейшим и решающим принципом (в особенности на первых этапах лечения) является борьба с шоком и связанными с ним нарушениями жизненно важных функций. Однако параллельно с этими мероприятиями следует всегда осуществлять интенсивную терапию ДВС-синдрома, так как известно, какие тесные причинно-следственные взаимоотношения существуют между ним и шоком. Более того, ряд препаратов (антиагреганты, периферические α-адреноблокаторы, средства, улучшающие реологические свойства крови) одинаково успешно применяются как при ДВС-синдромах, так и при шоках различного происхождения в связи с тем, что при этих видах патологии наиболее важные, нередко катастрофические события развертываются в зоне микроциркуляции [Раби К., 1974; Балуда В. П., 1979; Гуртовой Б. Л. и др., 1981; Шустер Х. П. и др., 1981; Лычев В. Г. и др., 1983; Пермяков Н. К., 1985; Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1989].

В дальнейшем мы рассмотрим общие подходы и методы терапии непосредственно ДВС-синдрома, основанные на результатах наших исследований и данных литературы.

Ведущие пусковые факторы и патогенетические механизмы ДВС-синдрома, раскрытые в последние годы, помогают понять основные подходы к лечению и профилактике данного синдрома, они базируются на следующих основных постулатах.

1. Формирование и дальнейшее развитие ДВС-синдрома во многом обусловлено срывом и прогрессирующим истощением противосвертывающих механизмов — антитромбина III, протеина C, компонентов фибринолитической системы и некоторых других факторов. Развивается картина плазменного протеолитического «взрыва», в который

оказываются вовлеченными практически все плазменные протеолитические системы человеческого организма, что приводит к их полному разбалансированию.

В связи с этим логичным и патогенетически обоснованным видится терапевтический подход, основанный на принципе заместительного введения в организм истощившихся компонентов. Оптимальным препаратом в подобных ситуациях является свежезамороженная плазма (СЗМ), в которой в естественном, сбалансированном варианте и достаточной концентрации сохраняются все необходимые компоненты. Оптимальное соотношение в ней субстратных факторов, активаторов и ингибиторов плазменных протеолитических систем может позволить скорректировать развившийся в организме дисбаланс данных систем. При этом объем трансфузий тем больше, чем острее развитие и тяжелее проявление ДВС-синдрома.

2. Во всех стадиях ДВС-синдрома, даже в фазе выраженной гипокоагуляции, в кровотоке отмечается циркуляция активированных факторов свертывания, что вызывает необходимость проводить заместительную терапию под прикрытием гепарина. В свою очередь назначение одного гепарина малоэффективно в связи с развитием при ДВС феномена гепаринорезистентности из-за снижения АТ III, его качественных дефектов и ряда других причин. Поэтому гепарин необходимо вводить в комплексе со свежезамороженной плазмой.

3. На всех этапах развития ДВС-синдрома имеет место перманентная активация тромбоцитарного звена гемостаза (внутрисосудистая агрегация, лабилизация тромбоцитов), сопровождающаяся сладж-синдромом и нарушениями микроциркуляции. Это требует назначения препаратов антиагрегантного и реологического действия.

4. Большое значение в развитии ДВС-синдрома, как указывалось выше, имеет блокада системы мононуклеарных фагоцитов. Частичное деблокирование ее происходит при выполнении первых трех изложенных выше принципов. Однако нередко этого бывает недостаточно, в связи с чем требуется подключение к терапии специальных мероприятий по деблокированию СМФ и детоксикации организма. Наиболее простым, безопасным и в то же время эффективным методом в подобных случаях является лечебный плазмаферез. Особо важное значение приобретает его применение при развитии некоторых форм гепаринорезистентности, обусловленных накоплением в кровотоке белков «острой фазы» воспаления, циркулирующих иммунных

и других крупномолекулярных комплексов, а также при синдроме длительного сдавления (краш-синдроме), тяжелой интоксикации различного происхождения и некоторых других видах патологии. Важное дополнительное значение имеет борьба с ацидозом, возмещение эритроцитов при выраженной анемии и некоторые другие мероприятия, обусловленные характером конкретной патологической ситуации.

Среди методов лечения ДВС-синдрома, основанных на этих принципах, ведущую, базисную роль играет коррекционно-заместительная терапия свежезамороженной плазмой, трансфузии которой целесообразно сочетать с введением гепарина.

3.2. КОРРЕКЦИОННО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАРИНОМ И СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМОЙ

Для предупреждения и быстрого купирования внутрисосудистого свертывания крови гепарин был и остается основным антикоагулянтным препаратом. Особое значение имело при этом, как указывалось выше, открытие и изучение его плазменного кофактора — антитромбина III (АТ III), без которого антикоагулянтный и антитромботический эффекты гепарина практически утрачиваются.

Между тем у больных с ДВС-синдромом достоверное снижение уровня АТ III, сопровождающееся еще более значительным понижением показателей гепарин-кофакторной активности плазмы (АРП и ИАА), отмечается уже в первой его фазе. Особенно резко падение уровня АТ III наблюдается у больных с шоком и множественными нарушениями функции органов (57,9 %); значительно чаще (в среднем примерно в 1,5 раза) снижение АТ III, АРП, ИАА, а также индекса инактивации тромбина (ИИТ) отмечалось нами при остром и подостром течении ДВС-синдрома.

Эти обстоятельства послужили основанием для разработки методики коррекционно-заместительной терапии ДВС с помощью возмещения дефицита АТ III, сочетающегося с одновременным введением этим больным гепарина. В качестве источника АТ III наиболее целесообразно использовать, как уже указывалось выше, свежезамороженную плазму. Разработка этого метода проводилась нами совместно с З. С. Баркаганом и К. М. Бишевским в середине 70-х годов [Баркаган З. С. и др., 1979; Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1979]. Примерно в это же

время за рубежом появились работы по применению при ДВС-синдроме свежезамороженной плазмы [Thaler E., 1977].

Мы считаем целесообразным комбинировать введение свежезамороженной плазмы с гепаринотерапией, однако часть общей дозы гепарина рекомендуем вводить непосредственно в переливаемую плазму, осуществляя тем самым трансформацию содержащегося в ней АТ III в антикоагулянт немедленного действия. Количество гепарина, необходимое для начала этого действия, чрезвычайно невелико — 0,1—0,25 ЕД/мл. Кроме того, в исследованиях Rosenberg — видного специалиста в области изучения гепарина — было показано, что при взаимодействии гепарина с АТ III инактивирующее действие последнего в отношении тромбина, а также факторов Ха и IХа ускоряется в 1000 раз (!). Однако если тромбин «успевает» взаимодействовать с гепарином, не соединенным с АТ III, то степень инактивации имеет лишь 4—15-кратное ускорение [Rosenberg R. D., 1984].

Эти данные позволяют объяснить, почему даже небольшие объемы СЗП в сочетании с малыми дозами гепарина оказывают у многих больных выраженный терапевтический эффект. Последний связан, по-видимому, с быстрым обрывом внутрисосудистого свертывания крови вводимым комплексом АТ III — гепарин.

В связи с этим стало также понятным ранее трудно объяснимое «вредное» влияние повышенных концентраций тромбина на степень его инактивации гепарином и АТ III, описанное Е. Marciniak (1975). Таким образом, наличие при ДВС-синдроме тромбинемии и дефицита АТ III создает благоприятные условия для первичного взаимодействия гепарина (вводимого без плазмы или отдельно от нее) с тромбином, а не с АТ III, что резко снижает общий эффект инактивации сериновых протеаз и обусловливает длительную персистенцию в кровотоке активированных их форм.

Существенное значение имеет также возмещение дефицита факторов, истощающихся в ходе ДВС-синдрома, однако этот эффект проявляется лишь с увеличением объема трансфузий СЗП до 10—15 мл кг и более. Таким образом, использование небольших доз гепарина по указанной методике позволяет добиваться хорошего эффекта при значительном сокращении объемов переливаемой СЗП, что имеет большое значение как для больного в связи с уменьшением риска различных трансфузионных осложне-

ний, так и выгодно с точки зрения экономии самого препарата.

Следует подчеркнуть, что СЗП как препарат не утрачивает своих позиций и значения в связи с появлением концентратов отдельных факторов свертывания, а также концентрата AT III, так как она является простым, относительно недорогим и в то же время эффективным препаратом для лечения именно множественных нарушений системы гемостаза, которые особенно характерны для ДВС-синдрома и печеночной патологии. Преимущества СЗП при этих формах патологии над другими препаратами убедительно обоснованы в ряде специальных работ [Burri H. P., 1984].

Необходимо отметить, что заместительную трансфузионную терапию свежезамороженной плазмой следует производить всегда струйно с целью наиболее быстрого нарастания в крови уровня AT III (по аналогии с известными принципами трансфузионной заместительной терапии при гемофилиях и других геморрагических диатезах).

Применение гепарина осуществляется либо в виде постоянных инфузий (от 400—500 до 2000 ЕД/ч и более), либо в интермиттирующем режиме в виде подкожных, внутривенных или комбинированных по способу введения инъекций. При последнем способе первое введение гепарина обычно в дозе от 2,5 до 10 000 ЕД производится внутривенно в сочетании с трансфузией свежезамороженной плазмы, а последующие через равные промежутки времени — подкожно, главным образом для поддержания необходимого антикоагулянтного и антитромботического эффекта, который следует контролировать с помощью динамического исследования AT III, а также серийного тромбин-гепаринового теста и некоторых других показателей. При недостаточной эффективности увеличивают частоту или дозировку введения гепарина или переходят на его постоянную внутривенную инфузию. Последнее пока еще иногда лимитируется в связи с отсутствием надежных автоматических дозаторов (инфузаторов).

Данная методика, дальнейшая конкретизация и обоснование которой приводятся в этой главе, зарекомендовала себя как достаточно надежный и эффективный способ лечения больных различными вариантами ДВС.

В качестве примеров приводим несколько наших наблюдений, которые иллюстрируют эффективность этой гепарино-плазменной коррекционно-заместительной терапии у больных с тяжелым течением различных по этиопатогенезу вариантов ДВС-синдрома.

Наблюдение 1. Больная К. Л., 30 лет, находилась в стационаре с диагнозом: криминальный поздний септический выкидыш (26—27 нед), дефект отделения последа, атония матки. ДВС-синдром. Шок смешанного генеза III — IV стадии (септический и геморрагический).

Доставлена 7/X-81 г. «скорой помощью» с выраженным маточным кровотечением. Кровотечение не купировалось. АД 60/40 мм рт. ст., время свертывания по Ли — Уайту через 15 мин не определяется. Начаты интенсивные противошоковые мероприятия, трансфузии свежеконсервированной крови, сухой плазмы. Hb 37 г/л, эр. $1,3 \cdot 10^{12}$/л, гематокрит 11 %. Введено 30 000 ЕД контрикала. Произведена простая экстирпация матки. Во время операции отмечались кровоточивость подкожной жировой клетчатки, кровоизлияния в местах инъекций, в связи с чем введено еще 30 000 ЕД контрикала, а по окончании операции — 5000 ЕД гепарина подкожно. Общая кровопотеря составила около 4 л.

К следующему дню (8/X) было перелито 2 л свежеконсервированной крови, 1050 мл криоплазмы, 400 мл реополиглюкина. АД было 80/40 мм рт. ст., пульс 116 уд/мин, одышка до 26—28 дыханий в 1 мин., Hb 56 г/л, эр. $1,7 \cdot 10^{12}$/л, гематокрит 16,5 %, л. $3,0 \cdot 10^{9}$/л, эр. 1, п. 29, с. 53, лимф. 16, мон. 1. Токсическая зернистость нейтрофилов. СОЭ 70 мм/час.

При развернутом исследовании системы гемостаза (табл. 4) отмечались признаки ДВС-синдрома: тромбоцитопения, сопровождавшаяся повышением в плазме ПФ-4 и ПДФ (0,16 г/л), значительная общая гипокоагулемия (по АПТВ), положительный протамин-сульфатный тест. Кроме этого, у больной определялись остаточный фибриноген (0,5 г/л), признаки скрытой гиперкоагуляции по эхитоксовому тесту — 20 с (в контроле 50 с), повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов (35 %), удлиненные показатели XIIa-зависимого фибринолиза (37 мин, в контроле — 8 мин) и плазменного лизиса (210 с, в контроле — 150 с) при нормальной активности плазминогена (106 %). Уровень AT III в этот момент был нормальным, а гепарин-кофакторная активность (АРП и ИАА) даже превышала норму (по средним данным в 2 раза), что свидетельствовало об эффективности проводимой заместительной и антикоагулянтной терапии. Несмотря на это, инактивация тромбина по ИИТ была снижена.

Больная получила 10 000 ЕД гепарина в сутки подкожно, производились трансфузии эритроцитной массы; для борьбы с септицемией проводилась антибактериальная и дезинтоксикационная терапия.

К 13/X состояние больной улучшилось, повысились и стабилизировались цифры АД (100/50 мм рт. ст.), пульс 96 уд/мин, Hb 98 г/л. Значительная положительная динамика отмечалась и по ряду основных показателей системы гемостаза: количество тромбоцитов увеличилось почти вдвое, нормализовались ПФ—4, АПТВ и протромбиновое время, возросли содержание фибриногена и индекс инактивации тромбина. Однако уровень AT III и показатели гепарин-кофакторной активности при этом резко снизились. Внутривенная трансфузия свежезамороженной плазмы (200 мл) с гепарином (5000 ЕД) привела к нормализации данных показателей.

Однако последствия шока и остаточные явления инфекционно-септического процесса, несмотря на проводимую терапию, поддерживали внутрисосудистое свертывание крови. Последнее

Таблица 4. **Основные показатели системы гемостаза, АТ III и гепаринорезистентности плазмы больной К. Л.**

Показатель	Дата исследования					
	8/X	13/X	15/X	16/X	20/X	26/X
Количество тромбоцитов, · 10^9/л	70	135	192	247	291	264
ПФ — 4 в плазме, с	7	4	6	Исследование не проводилось	2	3
АПТВ, с	94	43	40	44	45	42
Протромбиновое время, с	25	20	23	18	19	20
Тромбиновое время,с	14	16	17	17	15	15
Фибриноген, г/л	2,0	3,0	7,0	7,5	5,0	5,0
Этаноловый тест	—	—	+	+	—	—
Протаминсульфатный тест	+	Исследование не проводилось	+	+	—	—
Антитромбин III, %	101	64	110	96	90	100
Серийный тромбин-гепариновый тест:						
АРП, %	200	83	91	105	102	121
ИАА, %	201	64	80	85	90	130
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	1,43	1,54	1,80	1,83	1,74	1,90

проявлялось повышением уровня в плазме ПФ—4, положительными этаноловым и протаминсульфатным тестами, свидетельствующими об образовании в циркулирующей крови фибринмономерных комплексов. Указанные изменения отмечались у больной на фоне общей гиперкоагуляции (АПТВ — 40 с, в контроле — 50 с) и удлинения протромбинового времени (протромбиновый индекс 74 %). С 16/X доза гепарина была увеличена до 20 000 ЕД в сутки. При этом фибринмономерные комплексы у больной перестали определяться, снова нормализовался уровень ПФ—4, АПТВ и протромбиновое время. Несколько снизились уровень АТ III и индекс инактивации тромбина.

Для закрепления положительного эффекта и предотвращения дальнейшего снижения уровня АТ III и ИИТ вновь введено 200 мл криоплазмы с 5000 ЕД гепарина внутривенно, что опять повысило уровень указанных показателей, а также увеличило гепаринкофакторную активность плазмы (26/X). Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Перед выпиской при контрольном исследовании АТ III — 108 %, АРП — 98 %, ИАА — 96 %, ИИТ — 2.

Таким образом, динамический контроль за уровнем АТ III, серийным тромбин-гепариновым тестом, ИИТ, тестами паракоагуляции и своевременная коррекция выявляемых нарушений с помощью трансфузий СЗП и гепарина, устраняющих гепаринорезистентность, позволили провести эффективное лечение больной и способствовали благоприятному исходу ДВС-синдрома.

Таблица 5. **Основные показатели системы гемостаза, АТ III и гепаринорезистентности плазмы больного Л. Н.**

Показатель	Дата исследования			
	21/XII	23/XII	25/XII	8/I
Количество тромбоцитов, · 10^9 л	155	220	200	338
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	25	12	3	9
ПФ-4 в плазме, с	7	7	5	3
АПТВ, с	58	48	42	45
Протромбиновое время, с	17	18	19	19
Тромбиновое время, с	15	18	19	13
Фибриноген, г/л	8	8	5	7,5
Эталоновый тест	+	+	+	+
Протаминсульфатный тест	+	+	+	+
Антитромбин III, %	92	58	175	106
Тромбин-гепариновый тест:				
АРП, %	55	47	102	74
ИАА, %	43	38	98	72

Следующее наблюдение демонстрирует эффективность коррекционно-заместительной терапии при глубоком шоке и ДВС-синдроме, обусловленных тяжелой травмой.

Наблюдение 2. Больной Л. Н., 48 лет, доставлен в клинику через 30 мин после автодорожной травмы в бессознательном состоянии. Диагноз: перелом костей таза с нарушением целостности тазового кольца, открытый перелом крестца со смещением горизонтальной ветви лонной кости справа, седалищной кости, разрыв лонного сочленения. Перелом II — IV ребер справа и II — X ребер слева, двусторонний гемопневмоторакс. Травматический шок III степени. Постгеморрагическая анемия.

При исследовании показателей гемостаза — развернутая картина ДВС-синдрома (табл. 5): тромбоцитопения, положительные ЭТ и ПСТ, повышенный уровень ПФ-4, удлиненное протромбиновое время; содержание фибриногена было на нижней границе нормы (2 г/л).

Наряду с противошоковыми мероприятиями начата терапия гепарином в дозе 15 000 ЕД в сутки подкожно (подкожное введение было обусловлено кровотечением из травмированных тканей) и произведена трансфузия 300 мл криоплазмы. Всего с заместительной целью за первые сутки перелито 750 мл свежеконсервированной крови и 250 мл эритроцитной массы, а также 400 мл гемодеза, 200 мл альбумина, 400 мл реополиглюкина. Общая кровопотеря составила около 4 л.

На следующие сутки кровоточивость прекратилась. Дополнительно назначены курантил, эуфиллин, перелито 500 мл свежеконсервированной крови. Состояние больного оставалось крайне тяжелым.

К 20/XII показатели гемодинамики стабилизировались. Hb 66 г/л, эр. 2,4 · 10^{12}/л, явления дыхательной недостаточности.

При исследовании системы гемостаза (см. табл. 5) на фоне общей гипокоагуляции значительно (в 4 раза) возрос уровень фибриногена, увеличилось количество тромбоцитов, нормализо-

валось протромбиновое время, однако определялись высокие показатели уровня ПФ—4 в плазме, спонтанной агрегации тромбоцитов, признаки скрытой гиперкоагуляции (значительное укорочение эхитоксового теста), депрессия фибринолиза с падением содержания плазминогена и прогрессирующее снижение гепарин-кофакторной активности (21/XII); 23/XII, значительно снизился уровень АТ III, что еще более усугубило имевшиеся явления гепаринорезистентности. Ухудшилось и общее состояние больного: усилились симптомы дыхательной недостаточности, увеличилась тахикардия.

В связи с этим 23 и 24/XII произведены внутривенные трансфузии (450 мл) свежезамороженной плазмы в сочетании с гепарином (5000 ЕД), что привело (25/XII) к резкому увеличению уровня АТ III (в 3 раза) и показателей гепарин-кофакторной активности (более чем в 2 раза).

В дальнейшем доза гепарина была уменьшена до 10 000 ЕД/сут. Отмечалась положительная динамика показателей гемостаза и общего состояния больного (8/I): увеличились и достигли нормальных цифр количество тромбоцитов, уровень ПФ — 4 в плазме, спонтанная агрегация тромбоцитов, показатели эхитоксового теста. Оставались относительно высокими уровень АТ III и гепарин-кофакторная активность плазмы; 17/I больной выписан из стационара.

Рассмотрим еще один случай, когда адекватная и своевременная коррекционно-заместительная терапия наряду с рациональным лечением основного заболевания привели к быстрой ликвидации тяжелых клинических проявлений ДВС-синдрома инфекционно-септического генеза.

Наблюдение 3. Больной А. Ю., 27 лет, находился на стационарном лечении с диагнозом: острая сливная тотальная правосторонняя пневмония, нижнедолевая левосторонняя пневмония, перикардит, инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность.

При поступлении состояние тяжелое, цианоз кожи и слизистых оболочек, пульс 100—130 в 1 мин, АД 90/60 мм рт. ст., частота дыхания 28 в 1 мин, температура тела 38,8° С. В общем анализе крови — лейкоцитоз $21 \cdot 10^9$/л, токсическая зернистость нейтрофилов, СОЭ 36 мм/час. Лечение ристомицином в суточной дозе 15 000 000 ЕД дало незначительный терапевтический эффект, а на шестой день лечения состояние больного резко ухудшилось, появились кровоизлияния в склеры, обширная петехиальная сыпь на верхних и нижних конечностях, передней поверхности грудной клетки. АД 80/50 мм рт. ст., частота дыхания 26 в минуту, температура тела 37,9° С. В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, количество тромбоцитов снизилось до $80 \cdot 10^9$/л.

При исследовании показателей гемостаза (табл. 6) 17/XI отмечались гиперкоагуляция по силиконовому времени, значительное укорочение тромбинового времени (в 1,5 раза), положительный этаноловый и протаминсульфатный тесты, резкое угнетение XIIа-зависимого фибринолиза (до 250 мин, в контроле 6 мин). Активность АТ III была снижена до 60 %, в еще большей степени страдала гепарин-кофакторная активность плазмы: АРП составил лишь 25 %, а ИАА 8 %.

Таблица 6. **Основные показатели системы гемостаза, АТ III и гепаринорезистентности плазмы больного А. Ю.**

Показатель	Дата исследования				
	17/XI	18/XI		19/XI	1/XII
		до введения плазмы	после введения плазмы		
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	150	180	—	220	280
Силиконовое время, в % к контролю	172	111	200	111	105
Протромбиновое время, с	20	17	19	18	18
Тромбиновое время, с	10	12	15	20	15
Фибриноген, г/л	8,0	5,0	5,2	5,5	4,5
Этаноловый тест	пол.	пол.	пол.	отр.	отр.
Протаминсульфатный тест	пол.	пол.	отр.	отр.	отр.
XII-зависимый фибринолиз, мин	250	75	50	40	12
Антитромбин III, %	60	60	143	100	106
Серийный тромбин-гепариновый тест:					
АРП, %	25	23	31	34	95
ИАА, %	8	8	24	26	113

Ристомицин отменен, начато лечение цепорином в суточной дозе 3 г и подкожными инъекциями гепарина в суточной дозе 20 000 ЕД. На следующий день общее состояние больного значительно улучшилось, однако при исследовании системы гемостаза (18/XI) положительной динамики в показаниях лабораторных тестов не обнаружилось. Внутривенно введено 200 мл криоплазмы и 2500 ЕД гепарина. Исследование системы гемостаза, проведенное через 4 ч после такой «плазменно-гепариновой» коррекционно-заместительной терапии, показало резкое увеличение АТ III (более чем в 2 раза), однако показатели гепаринкофакторной активности плазмы, хотя также несколько увеличились, но оставались еще значительно ниже нормальных. При этом стал отрицательным протаминсульфатный тест (ЭТ оставался положительным).

При исследовании на следующий день на фоне продолжающейся гепаринотерапии в тех же дозах обнаружено: активность АТ III 100 %, ИАА 26 %, АРП 34 %. Впервые за весь период обследования были отрицательны оба паракоагуляционных теста и удлинено тромбиновое время.

С момента назначения цепорина состояние стало быстро улучшаться, отсутствовали новые кровоизлияния, уменьшилась одышка, стабилизировалось на уровне 110—120/70—80 мм рт. ст. артериальное давление. Температура нормализовалась.

При контрольном исследовании системы гемостаза от 1/XII — общие коагуляционные тесты в пределах нормы, этаноловый и протаминсульфатный тесты отрицательные. АТ III 106 %, АРП 113 %, ИАА 95 %.

В данном наблюдении столь быстрое и резкое повышение активности антитромбина III связано, по-видимому, не столько с его возмещением, сколько с обрывом внутрисосудистого свертывания крови и потребления этого ингибитора при сохранном его синтезе. Быстрый обрыв ДВС-синдрома мы связываем преимущественно с эффективностью проводимой антибактериальной терапии, а также с тем обстоятельством, что во вводимой плазме АТ III (вследствие активирующего воздействия гепарина) был уже в форме быстродействующего, а не прогрессивного ингибитора.

Рассмотрим пример эффективности методики коррекционно-заместительной терапии у больной с выраженными явлениями ДВС-синдрома опухолевого (лейкозного) генеза.

Наблюдение 4. Больная П. В., 22 лет, наблюдалась в гематологическом отделении с диагнозом: острый миелобластный лейкоз, рецидив. ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен левой голени. Беременность 14—15 нед.

Проводилась индукция ремиссии по общепринятой схеме. После двух курсов наступил самопроизвольный выкидыш. Через 2—3 дня усиление геморрагических явлений: кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, кровянистые выделения из половых путей, носовые и десневые кровотечения, несмотря на существенное увеличение числа тромбоцитов. Явления отека левой голени.

При исследовании системы гемостаза (табл. 7, 30/V) по сравнению с исходными (14/IV) отмечалось появление положительных паракоагуляционных тестов, еще более увеличенным был уровень в плазме ПФ—4, что сопровождалось резко выраженной гипофибриногенемией со значительным удлинением АПТВ, протромбинового и тромбинового времени.

Данные изменения развились на фоне резкого снижения показателей АТ III, ИИТ и ИАА. В связи с этим 1/VI больной внутривенно введено 150 мл криоплазмы с 5000 ЕД гепарина, одновременно назначен гепарин подкожно в суточной дозе 15 000 ЕД (2, 3 и 4/VI). Указанная терапия привела к полному устранению гепаринорезистентности, что сопровождалось (3/VI) также восстановлением исходного уровня фибриногена, исчезновением фибринмономерных комплексов (отрицательные ЭТ и ПСТ), нормализацией ПФ—4 и всех общих коагуляционных тестов (АПТВ, протромбиновое и тромбиновое время). Значительно уменьшились при этом и геморрагические проявления.

Резюмируя наблюдения, иллюстрирующие эффективность гепарино-плазменной коррекционно-заместительной терапии, следует подчеркнуть, что ее лечебный эффект связан преимущественно с обрывом внутрисосудистого свертывания крови за счет немедленного действия содержащегося во вводимой плазме АТ III, трансформи-

Таблица 7. **Динамика основных показателей системы гемостаза, АТ III и гепаринорезистентности у больной П. В.**

Показатель	Дата исследования		
	14/IV	30/V	4/VI
Количество тромбоцитов, · 10^9/л	29	55	47
ПФ — 4 в плазме, с	6	9	4
АПТВ, с	37	57	45
Протромбиновое время, с	18	32	21
Тромбиновое время, с	18	24	14
Фибриноген, г/л	1,5	0,5	1,5
Этаноловый тест	отр.	пол.	отр.
Протаминсульфатный тест	отр.	пол.	отр.
Тромбин-гепариновый тест:			
АРП, %	67	80	170
ИАА, %	40	48	150
Индекс инактивации тромбина	1,44	1,33	1,80

рованного с помощью гепарина из прогрессивного в быстродействующий ингибитор. При этом рост уровня АТ III и устранение гепаринорезистентности осуществляется двумя путями: за счет возмещения недостатка АТ III и уменьшения потребления этого белка в процессе свертывания, вследствие чего сохраненный его синтез начинает преобладать над убылью.

Подкожные инъекции гепарина поддерживают указанный эффект, активируя синтезирующийся и поступающий в кровоток АТ III. При этом гепарин даже в малых дозах способен активировать функцию СМФ [Kaplan J. E., 1981; Hogg P. J., Jackson C. M., 1990], что также способствует купированию ДВС-синдрома.

Большое влияние оказывает течение основного заболевания (процесса), поэтому его адекватная терапия, как, например, у больного А. Ю. (наблюдение 3), имеет чрезвычайно важное значение.

Динамический контроль за уровнем АТ III и гепарин-кофакторной активности плазмы позволяет своевременно оценивать качество и эффективность проводимой гепарино-плазменной терапии.

3.3. РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Развивающееся в ходе ДВС-синдрома потребление АТ III является одной из важнейших общих зако-

номерностей и наиболее частой, однако далеко не единственной причиной резистентности больных к гепарину.

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных основные формы гепаринорезистентности, наблюдающиеся в клинике, можно классифицировать следующим образом.

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДВС-СИНДРОМОМ

Формы гепаринорезистентности, механизмы развития, варианты

1. Дефицит антитромбина III.
   Механизмы развития: потребление, гепарин-индуцированное истощение, нарушение синтеза, убыль с мочой при массивной протеинурии, смешанный.
2. Функциональные аномалии антитромбина III:
   а) снижение инактивирующего эффекта в отношении тромбина и других сериновых протеаз;
   б) снижение чувствительности к гепарину (гепарин-кофакторной активности);
   в) смешанный вариант.
   Механизмы: качественные дефекты молекул AT III вследствие ограниченного протеолиза, недозавершенного синтеза, блокады специфических рецепторов и конформации.
3. Нарушения взаимодействия антитромбина III с гепарином. Механизмы: конкурентное связывание и ингибирующий эффект иммунных комплексов, белков острой фазы воспаления, антигепаринового фактора тромбоцитов (ПФ—4), фибронектина и некоторых других компонентов.
4. Дисциркуляторные метаболические формы (стаз, ацидоз, нарушение микроциркуляции).
5. Смешанные формы.

Развитие указанных форм гепаринорезистентности является одной из основных причин неэффективного применения гепарина у больных с ДВС-синдромом. Понимание этого принципиально важного положения, своевременное распознавание основных форм и механизмов развития гепаринорезистентности позволяет применять рациональные, патогенетически обоснованные способы их коррекции, что значительно повышает общую эффективность лечения данного синдрома.

Приводим краткое описание основных форм гепаринорезистентности с иллюстрацией их нашими клиническими наблюдениями.

3.3.1. ИСТОЩЕНИЕ AT III, ИНДУЦИРОВАННОЕ ГЕПАРИНОМ

Дефицит AT III может развиваться не только в связи с его потреблением в результате внутрисосудистого свертывания крови, но и под воздействием самого гепарина, в особенности при внутривенном его введении [Баркаган З. С., Лычев В. Г. и др., 1982; Пасторова В. Е., 1983; Thomas, 1981].

Формирование такой гепаринорезистентности подвержено у разных больных значительным индивидуальным колебаниям. Так, в наших наблюдениях сроки развития депрессии AT III варьировали от 6 до 25 дней с момента начала терапии гепарином. Это гепарин-индуцированное истощение AT III может провоцировать возникновение так называемых рикошетных тромбозов и тромбоэмболий [Баркаган З. С., 1988; Carreras L. O., 1980].

Динамический контроль уровня AT III в процессе гепаринотерапии и своевременная коррекция его дефицита с помощью трансфузий СЗП позволяют в подавляющем большинстве случаев избежать подобных тромбоэмболических осложнений. В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная Ч. Т., 18 лет. Доставлена в родильный дом 2/VI.80 г. Диагноз: беременность 38 нед. Срочные роды I. Начальная асфиксия плода. Вторичная слабость родовой деятельности.

Произведена родостимуляция окситоцином. В процессе родов — эпизиотомия. После родов на второй день повышение температуры до 39—39,5° С и признаки воспаления гениталий. Диагностирован острый послеродовой метроэндометрит. Начата антибактериальная терапия (с 4/VI).

С 12/VI температура у больной нормализовалась, воспалительные явления в основном купировались. При этом в анализах определялись тромбоцитопения ($128—136 \cdot 10^9$/л), положительные паракоагуляционные тесты, резко удлиненный XIIа-зависимый фибринолиз 160 мин (в контроле — до 8 мин), повышенное содержание продуктов деградации фибриногена/фибрина (0,32 г/л).

Начата терапия герапином в дозе 20 000 ЕД/сут (первое введение — 5000 ЕД внутривенно, остальные — подкожно через равные промежутки времени). Уровень AT III и показатели гепарин-кофакторной активности (АРП, ИАА) при этом возросли, значительно превысив нормальные величины. Однако затем они стали постепенно снижаться и 16/VI соответственно составляли 76, 68 и 73 % — существенно ниже нормальных. Данные изменения появились на фоне значительного улучшения состояния больной, купирования воспалительного процесса, нормализации температуры, числа тромбоцитов, отрицательных результатах паракоагуляционных тестов.

Доза гепарина была уменьшена до 15 000 ЕД/сут подкожно (5000 ЕД через 8 ч). Несмотря на это, явления гепарינорези-

стентности нарастали: уровень АТ III снизился до 15—20 %, а АРП и ИАА (20/VI) до 44 и 50 % соответственно. В связи с этим (20/VI) больной струйно внутривенно перелито 200 мл свежезамороженной плазмы с 5000 ЕД гепарина. Произведенный в этот же день повторный анализ свидетельствовал о резком подъеме всех показателей, более чем в 2 раза превысивших норму. Уровень АТ III увеличился до 220 %, АРП и ИАА — до 230 %. Гепарин был отменен. На следующий день данные показатели снизились до нормальных цифр и оставались на этом уровне до выписки больной из стационара.

Таким образом, динамический контроль за АТ III и показателями гепарин-кофакторной активности позволяет своевременно, еще до видимых клинических проявлений, диагностировать эту особую форму гепаринорезистентности, обусловленную истощением («расходованием») АТ III в процессе проведения гепаринотерапии. Значительно снижается при этом и чувствительность плазмы к гепарину.

Опасность данной формы гепаринорезистентности заключается в том, что она маскируется явным улучшением других показателей системы гемостаза и общего состояния больных, выходящих из ДВС-синдрома. Более того, скрытое ее прогрессирование нередко сочетается с одновременным выраженным ростом уровня фибриногена и тромбоцитов, а также некоторых других факторов свертывания крови (факторы VIII, XIII), восстанавливающихся в процессе купирования ДВС-синдрома. При этом у некоторых больных параметры данных показателей начинают значительно превышать нормальные значения, что в сочетании с дефицитом АТ III и гепаринорезистентностью может резко увеличивать угрозу тромбоэмболических осложнений и рецидива ДВС-синдрома.

Так, у находившегося под нашим наблюдением больного С. А., 35 лет, с множественной травмой, сопровождавшейся шоком, к 12-м суткам в процессе лечения количество тромбоцитов возросло до $681 \cdot 10^9$/л, а фибриногена — до 10 г/л.

У больной Д. О., 25 лет, с центральным предлежанием плаценты, микроэмболией околоплодными водами и профузным маточным кровотечением, вследствие которого произведена ампутация матки, количество тромбоцитов в процессе коррекционно-заместительной терапии с $50 \cdot 10^9$/л возросло до $560 \cdot 10^9$/л, а фибриногена — с 1 г/л до 5 г/л.

Еще более высокие показатели тромбоцитов отмечались у больного Д. Б., 52 лет, находившегося на стационарном лечении в урологическом отделении с диагнозом: рецидивирующая опухоль (аденокарцинома) правой стенки мочевого пузыря, резекция мочевого пузыря, ДВС-синдром. У этого больного на фоне терапии гепарином (15 000—20 000 ЕД/сут подкожно), введений СЗП и приема курантила на 13-е сутки после операции количество тромбоцитов возросло со $134 \cdot 10^9$/л и $1384 \cdot 10^9$/л (!); уровень фибриногена составил 7,5 г/л.

При этом отмечались высокие показатели спонтанной агрегации тромбоцитов (28 %) при резком увеличении в плазме активности тромбоцитарного фактора 4 (14 с) и снижении показателей гепарин-кофакторной активности (ИАА — 40 %, АРП — 54 %). Регистрировались также положительные паракоагуляционные тесты. Подключение к терапии дополнительно пентоксифиллина (трентала) в дозе 600—800 мг/сут уже на 3-й день значительно улучшило все эти параметры: нормализовались спонтанная агрегация тромбоцитов (7 %), показатели гепарин-кофакторной активности (ИАА — 96 %, АРП — 100 %), паракоагуляционные тесты, значительно (почти в 2 раза) снизился уровень в плазме ТФ-4 (8 с). Однако количество тромбоцитов хотя и снижалось, но очень медленно. Анализ, произведенный более чем через месяц (уже в амбулаторных условиях), все еще свидетельствовал о наличии у этого больного заметно выраженного тромбоцитоза (748×10^9/л). Все это время больной находился на поддерживающей дозе антиагрегантных препаратов.

Данное наблюдение показывает, что своевременное подключение к гепарин-плазменной терапии адекватной дозы антиагрегантов способствует прекращению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и образования в циркулирующей крови фибрин-мономерных комплексов, устранению гепаринорезистентности плазмы, что указывает на причинную связь между активацией тромбоцитов (с выделением из них антигепаринового фактора) и персистированием внутрисосудистого свертывания крови, ведущих к формированию гепаринорезистентности у данного больного.

Попутно отметим, что мы, как и другие исследователи, наблюдали способность гепарина вызывать у некоторых больных тромбоцитопению. Это так называемая гепариновая тромбоцитопения носит преимущественно гаптеновый характер и обычно проявляется через 4—6 сут от начала лечения гепарином, в связи с чем в указанные сроки необходимо осуществлять динамический контроль за количеством тромбоцитов.

3.3.2. ПОТЕРЯ АТ III ВСЛЕДСТВИЕ МАССИВНОЙ ПРОТЕИНУРИИ

Значительное снижение уровня АТ III в крови наблюдается при нефротическом синдроме, при котором отмечается убыль этого антикоагулянта вместе с другими белками вследствие массивной протеинурии [Полянцева Л. Р. и др., 1979; Андреенко Г. В., 1980; Баркаган З. С., 1985]. При этом особенно серьезной становится ситуация при сочетании у больных нефротического синдрома и ДВС, что приводит к резкому усугублению у них дефицита АТ III.

В наших наблюдениях это были преимущественно больные с диффузным гломерулонефритом, нефропатией беременных, системной красной волчанкой и волчаночным нефритом. У них регистрировалась массивная протеинурия, сопровождавшаяся падением в циркуляции АТ III и ухудшением течения ДВС-синдрома.

Терапия гепарином в сочетании с трансфузиями плазмы, применением антиагрегантов и других препаратов оказывалась не всегда достаточно эффективной, главным образом в связи с развитием гепаринорезистентности, обусловленной двойным расходованием АТ III — в процессе свертывания и в результате его потери с мочой. Также существенное значение имел, по-видимому, обнаруженный нами факт одновременной потери с мочой у этих больных и плазминогена, что сопровождалось у них депрессией фибринолитических механизмов.

Ниже мы приводим описание случая, иллюстрирующего причинную связь между снижением уровня АТ III в плазме и его выделением с мочой. При этом анализируется влияние коррекционно-заместительной терапии на динамику данного антикоагулянта и течение ДВС-синдрома, а также приводятся доказательства возможности одновременной потери с мочой и важнейшего компонента фибринолитической системы — плазминогена.

Больная К. Т., 29 лет, находилась под нашим наблюдением с диагнозом: беременность 31 нед, нефропатия III, выраженный нефротический синдром, эклампсия, гипотрофия плода.

Поступила 5/X-81 г. с жалобами на ноющие боли в поясничной области, головокружение, головную боль. Три недели назад после физической нагрузки появились тянущие боли внизу живота, в поясничной области. Лечилась в течение 2 нед по поводу угрозы выкидыша в районной больнице, там же появились отеки на ногах, белок в моче (до 0,33 $^0/_{00}$), гиалиновые (до 10—12 в поле зрения) и зернистые (1—2 в поле зрения) цилиндры. АД не превышало 140/90 мм рт. ст. Из анамнеза: признаков поражения почек нет, первая беременность закончилась в 8 мес срочными родами без осложнений в 1975 г., вторая— самопроизвольным выкидышем.

При поступлении — состояние удовлетворительное, небольшая пастозность лица, умеренные отеки голеней. АД 150—170/100—110 мм рт. ст. Диурез нормальный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. В крови — умеренная анемия, Hb 104 г/л, эр. $3 \cdot 10^{12}$/л, л. $7{,}6 \times \times 10^9$/л, СОЭ 30 мм/ч, лейкоцитарная формула без патологии. В моче: уд. вес 1023, белок 6,6 %, л. 10—12 в поле зрения, эр. 20—30 в поле зрения, цилиндры: гиалиновые — единичные, зернистые — 1—2 в поле зрения. При исследовании мочи по Зимницкому колебания удельного веса от 1010 до 1020. Остаточный азот, мочевина, креатинин — в пределах нормы. Общий белок 52,5 г/л, альбумины 20,1 г/л (38,3 %), глобулины: α_1 — $1{,}5 \cdot 10^5$ мкмоль/л (5,1 %), α_2 — $2{,}6 \cdot 10^5$ мкмоль/л (8,5 %), β — $3{,}8 \cdot 10^5$ мкмоль/л (12,5 %), γ — $10{,}7 \cdot 10^5$ мкмоль (35,7 %).

Для ликвидации гипопротеинемии и отеков 14/X больной было

Таблица 8. Динамика основных показателей системы гемостаза, гепаринорезистентности плазмы и плазминогена у больной К. Т.

Показатель	Дата исследования								
	15/X	19/X	20/X	21/X	22/X	23/X	26/X	30/X	3/XI
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	137	168	103	264	110	170	180	150	170
Силиконовое время, индекс, %	95	104	117	111	95	114	111	158	143
АПТВ, с	44	42	40	36	45	45	42	40	43
Протромбиновый индекс, %	94	106	133	94	118	84	127	100	81
Тромбиновое время, с	17	20	16	17	17	16	13	20	16
Фибриноген, г/л	5	4,5	3,5	8	2	5	4,5	6,5	4
Плазминоген, %	82	*	100	64	82	*	75	55	78
ЭТ	+	+	—	—	+	—	—	+	+
ПСТ	—	+	—	*	+	—	—	+	—
АТ III, %	105	47	87	100	94	130	68	66	88
ИИТ	1,7	1,6	1,3	1,8	1,8	1,9	1,5	1,5	1,7
АРП, %	170	165	118	165	122	100	55	158	166
ИАА, %	105	185	100	152	125	100	38	153	150

* Исследование не проводилось.

перелито 400 мл 10 % раствора альбумина и 150 мл свежезамороженной плазмы. Кроме того, назначена дегидратационная терапия: фуросемид по 40—80 мг/сут, сернокислая магнезия внутривенно, эуфиллин; гипотензивные препараты (клофелин). Из-за выраженного нефротического синдрома и снижения клубочковой фильтрации до 30 мл/мин заподозрен гломерулонефрит. Дополнительно (с 14/X) назначен гепарин по 15 000 ЕД в сутки подкожно, курантил, папаверин, дексаметазон. При исследовании системы гемостаза (табл. 8) 15/X отмечались признаки латентного внутрисосудистого свертывания крови: тромбоцитопения, положительный этаноловый тест, повышение уровня ПДФ (0,16 г/л) и спонтанной агрегации тромбоцитов (20 %) на фоне депрессии фибринолитической системы — снижения уровня плазминогена и удлинения XIIа-зависимого фибринолиза (30 мин, в контроле 8 мин). При этом регистрировались высокие показатели антикоагулянтных свойств плазмы (по-видимому, а связи с начатыми за сутки до исследования гемостаза заместительной терапией и введениями гепарина).

Состояние больной оставалось удовлетворительным, суточный диурез 650—700 мл, АД 150—160/100 мм рт. ст. Уменьшились отеки на голенях и пастозность лица. На глазном дне при этом отмечалось сужение артерий при четких границах дисков зрительных нервов и отсутствии изменений на сетчатке. Однако 16—17/X состояние больной ухудшилось: вновь появилась головная боль, повысилось до 200—210/110—120 мм рт. ст. артериальное давление. Применение пентамина, сернокислой магнезии и мочегонных несколько улучшило состоя-

ние, снизилось до 160/100 АД, однако утром 18/X у больной развился приступ эклампсии с потерей сознания, прикусом языка, тоническими судорогами, непроизвольным актом дефекации и мочеиспускания. Больная переведена в палату интенсивной терапии. Приступ снят кратковременным фторотановым наркозом, введением дроперидола (3,0) и эуфиллина 2,4 % — 10,0 внутривенно. Через 2 ч АД 115/80 мм рт. ст., больная в сознании, адекватна, сознание ясное, зрение не нарушено. На глазном дне: диски зрительных нервов бледноваты, границы нечеткие, сетчатка отечна с височных сторон, артерии сужены, вены расширены.

В анализах (19/X) при этом отмечалось резкое падение АТ III (до 47 %), удлинение тромбинового времени (20 с, в контроле — 15 с), еще более повысилась (несмотря на антиагрегантную терапию!) спонтанная агрегация тромбоцитов (29 %) на фоне активации фибринолиза (XIIa-зависимый фибринолиз укоротился с 30 до 8 мин) и скрытой гиперкоагуляции (эхитоксовый тест — 17 с, в контроле — 24 с).

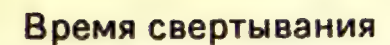
Еще более снизился общий белок сыворотки крови (47 г/л). Учитывая резкое падение АТ III, внутривенно струйно введено 200 мл свежезамороженной плазмы на фоне продолжающейся гепаринотерапии (15000 ЕД/сут). Введено также 400 мл реополиглюкина, 600 мл 10 % раствора альбумина и 200 мл гемодеза. На следующий день (см. от 20/X) отмечался значительный подъем АТ III (87 %), впервые стали отрицательными оба паракоагуляционных теста, нормализовались тромбиновое время и содержание плазминогена, снизилась почти вдвое спонтанная агрегация тромбоцитов (15 %). Однако количество тромбоцитов упало при этом до $103 \cdot 10^9$/л, отмечались признаки гиперкоагуляции по протромбиновому и силиконовому времени, что сопровождалось значительным снижением индекса инактивации тромбина (1,3).

Продолжала увеличиваться протеинурия: 20/X суточная потеря белка с мочой составила 37,6 грамма (!). Уровень общего белка сыворотки снизился при этом до 41 г/л.

Учитывая эти обстоятельства, было решено проводить родостимуляцию и форсировать родоразрешение, параллельно продолжать коррекционно-заместительную терапию плазмой, а также альбумином и другими плазмозаменителями. 20/X струйно введено 200 мл свежезамороженной плазмы и 5000 ЕД гепарина внутривенно, что позволило повысить ИИТ до 1,8, АТ III — до 100 %. При этом показатели гепарин-кофакторной активности значительно превысили норму. Однако уровень плазминогена опять резко снизился (до 64 %).

В связи в этим, а также с учётом возможности близких родов введено 150 мл свежезамороженной плазмы и 5000 ЕД гепарина внутривенно. Продолжалась заместительная терапия 10 % раствором альбумина. АД находилось в пределах 150—170/100—110 мм рт. ст.

22/X — роды. Перед родами (за 3 ч) дополнительно введено 400 мл свежезамороженной плазмы с 5000 ЕД гепарина внутривенно. Эти мероприятия, на наш взгляд, позволили предотвратить углубление и клиническую манифестацию ДВС-синдрома в связи с интенсивным родовозбуждением (в том числе большими дозами эстрогенных препаратов!) и родами в условиях недостаточной подготовленности родовых путей и тяжелого позднего токсикоза беременной. Между тем уже за 6 ч до родов (22/X) отмечались резкое снижение фибриногена и тромбоцитов, появление положительных ЭТ и ПСТ, снижение гепарин-кофакторной активности плазмы на фоне общих гиперкоагуляционных сдвигов (повышение протромбинового индекса до 118 %) и резкого удлинения XIIa-зависимого фибринолиза — с 35 мин (21/X)



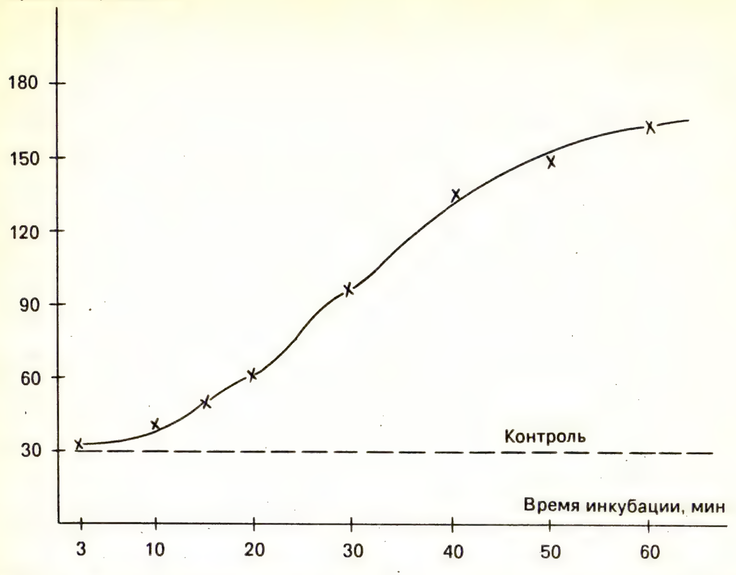


Рис. 4. Прогрессивная антитромбиновая активность (AT III в моче больной К. Т.

до 120 мин (в контроле 8 мин). Уровень плазминогена при этом держался на субнормальных цифрах, а содержание AT III уменьшилось весьма незначительно.

Родился живой, но гипотрофичный ребенок. АД в родах 180/100 мм рт. ст. Общая кровопотеря составила всего 150 мл. После родов — состояние удовлетворительное, АД 130—150/80—95 мм рт. ст.

При исследовании системы гемостаза (23/X) — купирование признаков ДВС-синдрома. Однако протеинурия практически не уменьшилась, оставаясь на высоких цифрах: 26/X— 33,7, 30/X—36,7 г/сут. Содержание общего белка сыворотки снизилось до самых низких показателей — 40 г/л. При исследовании системы гемостаза от 26/X отмечалось резкое падение уровня AT III (почти в 2 раза по сравнению с 23/X), гепарин-кофакторной активности (55,3 %) и индекса инактивации тромбина, еще большее усиление гиперкоагуляции по данным АПТВ (42 с, в контроле 50 с), протромбинового индекса (127 %) и эхитоксового теста (29 с, в контроле 35 с.) Резко удлинился (впервые достигнув таких значений) XIIa-зависимый фибринолиз — до 180 мин (!), снизился уровень плазминогена (75 %).

Резкое снижение в плазме AT III и плазминогена при купировании признаков ДВС-синдрома и устранении вызвавшей его причины — тяжелого позднего токсикоза беременности, эклампсии — на фоне значительного улучшения общего состояния больной, при продолжавшейся массивной протеинурии и гипопротеинемии наводило на мысль о возможной потере этих белков (AT III и плазминогена) с мочой.

Проведено исследование AT III в моче больной. Как видно из рис. 4, в моче (утренняя порция) отмечалось наличие явной анти-

Таблица 9. **Урокиназная и плазминовая активность в моче больной К. Т.**

Исследуемый показатель	Диаметр зоны лизиса, мм		Величина в условных единицах, (у. е.)*	
	больная	контроль	больная	контроль
Урокиназная активность	4,7	6	17	28
Плазминовая активность:				
26/X	16	1	200	0,8
30/X	20	1	314	0,8

* 1 у.е. соответствует зоне лизиса, равной 1 $мм^2$.

тромбиновой активности прогрессивного характера (AT III), которая особенно хорошо выявлялась по сравнению с контролем (аналогичная порция мочи здорового донора) после 15 мин инкубации.

При сравнении гепарин-кофакторной активности плазмы и мочи было обнаружено, что в моче больной эта активность снижена (25,3 %). Это свидетельствует о потере фильтрующимся с мочой антитромбином III своей чувствительности к гепарину. Более того, добавление мочи данной больной оказывало антигепариновый эффект, укорачивая тромбин-гепариновое время, что свидетельствовало также о наличии в ней продуктов, ингибирующих гепарин.

В моче этой же больной нами было произведено определение урокиназной и плазминовой активности (на залитых фибрином чашках). Как видно из табл. 9, моча больной К. Т. обладает несколько меньшей урокиназной активностью, чем в контроле. В то же время в ней определяется достаточно хорошо выраженная активность плазмина, свидетельствующая о наличии в моче данной больной значительного количества плазминогена. Последний превращался в плазмин под действием вводимой извне (по условиям опыта) стрептокиназы.

При этом величина плазминовой активности мочи больной превосходила контрольную (которая была ничтожно малой) 26/X — более чем в 200 раз, а 30/X — более чем в 300 раз.

Учитывая выраженную потерю AT III и плазминогена с мочой, 28 и 29.X больной струйно перелито 200 мл криоплазмы и 400 мл свежеприготовленной нативной плазмы с 5000 ЕД гепарина внутривенно. Увеличена была также доза вводимого подкожно гепарина до 20 000 ЕД/сут.

Однако в анализе от 30/X содержание AT III и индекс инактивации тромбина нисколько не повысились, более того, упал уровень плазминогена, достигнув своих самых низких показателей за весь период наблюдения данной больной (ниже, чем во время эклампсии и родов!). Указанные изменения сопровождались явлениями общей гиперкоагуляции по данным АПТВ (40 с, в контроле 48 с) и силиконового времени, а также снижением числа тромбоцитов. При этом показатели гепарин-кофакторной активности, несмотря на снижение AT III, значительно превосходили норму.

Таким образом, выраженная потеря AT III и плазминогена с мочой уже не могла компенсироваться у больной их синтезом.

Применение коррекционно-заместительной терапии криоплазмой в сочетании с гепарином привело к значительному повышению гепарин-кофакторной активности, однако нормализовать уровень АТ III и плазминогена с ее помощью не удавалось, в связи с чем вновь появились признаки ДВС-синдрома.

Дополнительное назначение кортикостероидов (40 мг/сут преднизолона), отмененных в связи с эклампсией, уже на четвертые сутки резко уменьшило протеинурию, доведя ее до 3 г/сут. При этом поднялось содержание общего белка сыворотки до 70 г/л и возросли показатели клубочковой фильтрации (50 мл/мин).

В анализах (3/XI) значительно повысилось содержание АТ III и плазминогена, увеличился ИИТ, нормализовались паракоагуляционные тесты. Больная переведена для долечивания в терапевтический стационар.

Данное наблюдение иллюстрирует еще одну форму гепаринорезистентности, связанную с потерей АТ III в связи с массивной протеинурией. Коррекционно-заместительная терапия плазмой в сочетании с гепарином и антиагрегантами сдерживала проявления ДВС-синдрома, в том числе и при экстремальных состояниях (эклампсии, родах). Однако она оказалась недостаточной при прогрессирующей потере АТ III и плазминогена с мочой. Купированный до этого ДВС-синдром вновь обострился. Это обострение было устранено добавочным приемом кортикостероидов, купировавших массивную протеинурию.

Связь между снижением уровня АТ III и плазминогена в крови с их потерей в результате протеинурии подтверждалась обнаружением активности этих белков в моче больной. При этом фильтрующийся с мочой АТ III сохранял выраженную активность прогрессивного антитромбина, однако терял свою чувствительность к гепарину. Оставшийся в кровотоке АТ III и плазма больной, наоборот, обладали повышенной гепарин-кофакторной активностью, значительно превышавшей норму, что отчасти компенсировало потерю этого антикоагулянта.

3.3.3. СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АТ III К ГЕПАРИНУ

Приведенные выше описания различных форм гепаринорезистентности были связаны с дефицитом АТ III различного генеза: вследствие потребления при внутрисосудистом свертывании, истощения, индуцированного гепарином, потери АТ III с мочой при нефротическом синдроме. Однако у некоторых больных наблюдается нормальный уровень АТ III в крови при значительно сниженной его чувствительности к гепарину (низкие

показатели гепарин-кофакторной активности). При этом другие причины гепаринорезистентности — ингибирующее влияние на гепарин или на его взаимодействие с АТ III иммунных комплексов, криоглобулинов, белков острой фазы воспаления — были исключены. Следует отметить, что функциональные нарушения АТ III, характеризующиеся снижением его ингибирующего влияния на тромбин и другие сериновые протеазы, также не имеют строгого параллелизма с дефицитом этого антикоагулянта при ДВС [Лычев В. Г., 1985; Sas G., 1984].

У части больных гепаринорезистентность развилась в процессе лечения гепарином, у других наблюдалась без предшествующей гепаринотерапии, а у некоторых она была выявлена в период временного перерыва в лечении гепарином. При этом назначение гепарина или увеличение его дозы в сочетании с инфузиями СЗП, как правило, значительно повышало гепарин-кофакторную активность. У некоторых больных явления гепаринорезистентности быстро купировалось без гепарина и СЗП при устранении причины ДВС-синдрома.

Таким образом, данная форма гепаринорезистентности характеризуется снижением чувствительности АТ III к гепарину при нормальном (или даже повышенном) уровне его в плазме и сохранении активности прогрессивного антитромбина. Она может быть следствием временно приобретенной «аномалии» АТ III в отношении его сродства к гепарину в ходе развития ДВС-синдрома. Преодоление этой аномально сниженной чувствительности у больных удается иногда осуществить с помощью увеличения дозы вводимого гепарина и/или инфузий СЗП. Она также исчезает при купировании ДВС-синдрома и устранении вызвавшей его причины.

3.3.4. НАРУШЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АТ III И ГЕПАРИНА

Эта форма гепаринорезистентности чаще всего проявляется на почве иммунокомплексных заболеваний (геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха, системная красная волчанка и т. п.), дис- и парапротеинемий, тяжелых воспалений с накоплением в кровотоке белков «острой фазы» воспаления, криоглобулинемии и т. п. У многих больных, несмотря на применение гепарина в разных дозах и режимах введения в течение длительного времени остаются нарушенными паракоагуляционные тес-

ты, тогда как во многих других ситуациях при ДВС и тромбоэмболиях после гепаринотерапии эти тесты закономерно нормализуются, что является в значительной степени мерилом эффективности проводимой гепаринотерапии [Лычев В. Г., 1975; Лычев В. Г., Баркаган Л. З., 1980]. В основе данной формы гепаринорезистентности лежит нарушение взаимодействия АТ III и гепарина (конкурентное связывание, блокада рецепторов, феномен «окутывания» и т. п.), на что указывает быстрое восстановление гепарин-кофакторной активности, а также нормализация паракоагуляционных тестов при удалении или уменьшении концентрации в крови патологических компонентов, в том числе с помощью лечебного плазмафереза.

Интересные данные были получены нами в серии специальных исследований у 3 таких больных с высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов (в 2 и более раза превышавших верхний предел нормы). На высоте действия введенного этим больным гепарина у них в сыворотке (реже в плазме) обнаруживались гелеобразные преципитаты, выпадающие спонтанно в течение 18—24 ч при 4 °С (криоглобулины), 20 °С и даже 37 °С. До введения гепарина ни криоглобулинов, ни других термозависимых преципитатов у этих больных не определялось. При этом через 3 ч (по окончании действия введенного гепарина) феномен спонтанного гелеобразования также исчезал.

Таким образом, появлялась отчетливая связь между спонтанным преципитированием крупномолекулярных сывороточных комплексов при различных температурных режимах, с одной стороны, и временем действия гепарина — с другой. Следовательно, можно говорить о способности гепарина на высоте действия выявлять скрытую криоглобулинемию, вызывать преципитацию крупномолекулярных (видимо, иммунных) комплексов при комнатной температуре и температуре тела. Последнее может иметь для больных серьезные отрицательные последствия в связи с возможностью внутрисосудистой преципитации данных комплексов in vivo, что может еще более усугубить расстройства микроциркуляции.

Следует подчеркнуть, что отрицательные показатели ЭТ и ПСТ у этой категории больных появлялись лишь на фоне улучшения общего состояния, существенного снижения активности иммунологических показателей, что было достигнуто при применении кортикостероидов, индо-

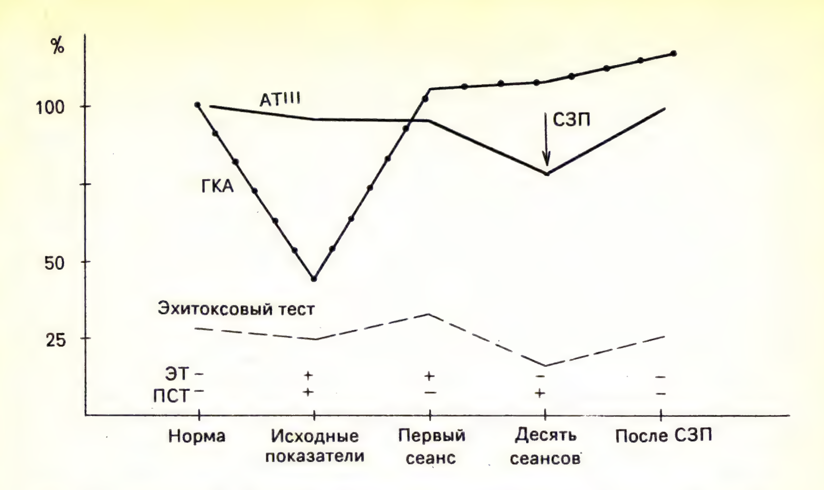


Рис. 5. Динамика гепарин-кофакторной активности (ГКА) и других показателей в процессе лечебного плазмафереза у больной К. В.

метацина, гепарина (по 15 000—20 000 ЕД в сутки подкожно), лечебного плазмафереза. При этом исходно сниженная гепарин-кофакторная активность плазмы быстро восстанавливалась в процессе проведения лечебного плазмафереза. Так, у одной больной она нормализовалась уже после первого сеанса и оставалась высокой в течение всего курса лечения (рис. 5). В то же время, как видно из рисунка, уровень антитромбина III после нескольких сеансов плазмафереза может существенно снижаться, что сопровождается признаками выраженной гиперкоагуляции (особенно по данным эхитоксового теста) и наличием в циркуляции растворимых фибрин-мономерных комплексов (положительный ПСТ). Указанные явления устранялись внутривенными трансфузиями свежезамороженной плазмы в сочетании с гепарином [Лычев В. Г. и др., 1985]. Данный метод нашел широкое применение в клинике при различных патологических состояниях [Воробьев А. И. и др., 1983; Гаврилов О. К., 1984], он эффективен при патогенетически разных вариантах ДВС-синдрома [Дворецкий Л. И. и др., 1983; Воробьев П. А. и др., 1984; Городецкий В. М. и др., 1985; Бологов В. Н., 1989].

Обладая антикомплементарным действием, гепарин может взаимодействовать с некоторыми видами иммунных комплексов, с криоглобулинами, с α_1-кислым гликопротеином и другими белками «острой фазы» воспаления

(в том числе и иммунного генеза). В связи с этим действие гепарина (или его комплекса с АТ III) существенно ослабевает, что характеризуется появлением признаков гепаринорезистентности.

При проведении плазмафереза эффект восстановления чувствительности плазмы и АТ III к гепарину (несмотря на снижение его уровня!) объясняется не только удалением из крови циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинов, белков «острой фазы» воспаления, ПФ-4 и некоторых других компонентов, препятствовавших взаимодействию гепарина с АТ III, но и деблокированием, восстановлением по отношению к ним и к базисной патологии функции системы мононуклеарных фагоцитов.

Способность гепарина «выявлять» скрытую криоглобулинемию, преципитировать при охлаждении некоторые крупномолекулярные белки (фибронектин и др.). и их комплексы описана С. А. Васильевым и соавт. (1984). В наших исследованиях преципитация наступала не только при 4 °С, но при 37 °С, следовательно, она может происходить непосредственно внутри сосудистого русла. В связи с этим наращивание дозы гепарина, в особенности при внутривенном способе введения, как это рекомендуют авторы некоторых публикаций [Astrup Т., Jespersen J., 1984], представляется опасным, так как это может не только усилить депрессию АТ III, но и способствовать внутрисосудистой преципитации «гепариноосаждаемых» фракций, что в свою очередь может значительно усугубить расстройства микроциркуляции и течение ДВС.

3.4. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕПАРИНА ПРИ ВЫРАЖЕННОЙ КРОВОТОЧИВОСТИ. ТЕРАПИЯ БОЛЬШИМИ ДОЗАМИ ПОЛИВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ

При наличии у больных с ДВС-синдромом выраженных геморрагических проявлений, местных раневых дефектов и/или общей гипокоагулемии использование гепарина является методом выбора в связи с возможностью резкого усиления кровоточивости. Вместе с тем никогда нет твердой уверенности в том, что у этих больных в циркулирующей крови отсутствуют активные факторы свертывания — фактор Ха, тромбин и др., поэтому проведение заместительной терапии без «прикрытия

гепарином является рискованным [Bick R. L., 1985; Coller B. S., 1989].

Повышение в III фазе развития ДВС-синдрома чувствительности больных к гепарину и существование скрытой гиперкоагуляции указывают на сложный и неоднозначный характер изменений в системе гемостаза у таких больных.

В связи с этими обстоятельствами нами была проведена оценка разных доз и способов введения гепарина в двух рандомизированных группах больных с острым ДВС-синдромом, у которых имелись локальные причины кровоточивости (травмы, роды, операции).

Полученные результаты показали, что в подобных ситуациях в наиболее остром периоде ДВС (первые 4—5 ч от момента клинических проявлений) целесообразно применение лишь небольших доз гепарина — 1000—1200 ЕД/ч. При этом доза внутривенно вводимого гепарина должна быть ограничена до 450—500 ЕД/ч, что позволяет значительно сократить общую кровопотерю, уменьшить число и тяжесть опасных осложнений. Интересно, что почти аналогичные дозы гепарина (не более 500 ЕД/ч) рекомендуют применять во избежание усиления кровоточивости G. Vogel и соавт. (1981) при проведении оперативных вмешательств в условиях экстракорпорального кровообращения. На практике в подобных ситуациях мы обычно вводили в течение острого периода (4—5 ч) не более 5000—7500 ЕД гепарина, из которых (при необходимости!) только 2500 ЕД внутривенно. Этого времени в большинстве случаев вполне достаточно для решения всех вопросов, связанных с выработкой тактики лечения больного, выполнения необходимых экспресс-анализов и т. п. Последующие введения гепарина и других препаратов производятся в соответствии с результатами динамического исследования системы гемостаза.

В связи в этим подчеркнем, что при всех видах ДВС-синдрома, при которых на первый план выступали тяжелые геморрагические проявления, наибольшей терапевтический эффект мы получили от применения больших доз трасилола (10^5ЕД и более) и других поливалентных ингибиторов протеиназ в сочетании с малыми дозами гепарина.

Указанные проявления нередко могут быть обусловлены чрезмерной активацией (чаще местной) механизмов

фибринолиза, преобладающих над свертыванием крови [Черная В. В., 1979; Bick R. L., 1985].

В связи с этим применение трасилола и других ингибиторов протеаз в качестве антифибринолитических средств закономерно. Между тем имеются данные о возможности эффективного их использования также для ингибиции процессов свертывания крови [Abe T., Kazama M., 1976].

Первые результаты, свидетельствующие об эффективности больших доз антипротеаз при подобных вариантах ДВС-синдрома, были опубликованы нами и некоторыми другими авторами сравнительно давно [Баркаган З. С. и др., 1976]. Однако обоснование их лечебного эффекта и целесообразность комбинации с малыми дозами гепарина были сделаны нами позднее. Установлено, что антикоагулянтное действие этих антипротеаз реально проявляется лишь на начальных этапах активации свертывания крови, а также при трансформации фактора X в его активную форму [Лычев В. Г. и др., 1982]. Таким образом, мы не подтвердили мнение T. Abe, M. Kazama (1976) о существовании выраженных антикоагулянтных свойств у препаратов типа трасилола, а также данные N. Sakuragawa и соавт. (1977) о наличии у них антитромбиновой активности, которая может иметь существенное терапевтическое значение в клинике.

Вместе в тем в серии специальных опытов нами было показано, что данные антипротеазы обладают значительным антиагрегационным и дезагрегантным действием, они способны не только препятствовать агрегации тромбоцитов, но и вызывать дезагрегацию уже проагрегировавших под действием АДФ кровяных пластинок больших и даже средних лечебных дозах [Лычев В. Г. и др., 1985]. Эти свойства ингибиторов протеиназ, а также возможность ингибировать практически все плазменные ферментные системы организма, находящиеся при ДВС в состоянии «взрыва», позволяют обосновать целесообразность их использования в терапии острых гиперфибринолитических вариантов ДВС-синдрома, сопровождающихся выраженными геморрагическими проявлениями. Накопленный клинический опыт также показывает, что недостаточная эффективность этих препаратов у данного контингента больных чаще всего связана с их недостаточной дозировкой. Увеличение дозы, в чем мы неоднократно убеждались, прекращает или существенно уменьшает геморрагический синдром буквально на глазах

(естественно, если он не обусловлен чисто местными причинами, как, например, бывает при неушитых сосудах, разрывах шейки матки и т. п.).

При выраженном дефиците АТ III у этих больных (ниже 70—75 %) терапию большими дозами антипротеаз и мини-дозами гепарина следует дополнить инфузиями свежезамороженной плазмы (по методике, описанной выше).

При отсутствии необходимого количества трасилола и его аналогов хороший эффект может быть получен с помощью трансфузий СЗП, но в дозировках, значительно превышающих описанные выше. В таких ситуациях требуются массивные трансфузии СЗП — до 1,5—2 л за короткий промежуток времени.

3.5. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ИЗМЕНЕНИЙ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ДВС

Коррекционно-заместительная терапия СЗП в сочетании с гепарином является, как уже указывалось выше, высокоэффективным средством борьбы с ДВС-синдромом различного генеза, однако непосредственно на активность плазминогена и других компонентов фибринолитической системы она оказывает в целом существенно меньшее влияние, чем на антикоагулянтные свойства крови (АТ III, гепарин-кофакторную активность плазмы). Так, у наблюдавшихся нами больных с ДВС после внутривенного введения им гепарина (5000 ЕД) с 600 мл СЗП активность АТ III повышалась в 2—3 раза и более, а плазминогена и XIIa-зависимого фибринолиза — лишь на 15—25 %. В большей степени изменения фибринолиза, как показали наши исследования, зависят от течения и успешности лечения непосредственно самого ДВС и вызвавшей его причины, а гиперфибринолитические, геморрагические варианты этого синдрома могут с успехом купироваться большими дозами трасилола и его аналогов в сочетании с гепарином, а при необходимости — с инфузиями СЗП, о чем мы писали в предыдущем разделе.

Иная ситуация наблюдается при доминировании у больных массивных тромботических, тромбоэмболических проявлений и тяжелых нарушений функции органов ишемического характера. Некоторые авторы, выделяя этот

вариант ДВС отдельно, именуют его «тромбоэмболической формой» ДВС-синдрома [Мачабели М. С. и др., 1981]. В подобных ситуациях необходимо применение тромболитической терапии, однако мы, как и некоторые другие исследователи, неоднократно убеждались в том, что даже малые дозы тромболитических препаратов (200000—300000 ЕД стрептокиназы и ее аналогов) вызывают у больных с ДВС выраженное истощение плазминогена [Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1979; Баркаган З. С. и др., 1979; Савельев В. С. и др., 1981; Федорова З. Д., Парадеева И. К., 1983].

Больная К. А., 49 лет, наблюдалась с диагнозом: тромбоз глубоких вен правой голени и бедра, тромбоэмболия легочной артерии, ДВС-синдром. После введения 200 000 ЕД авелизина на фоне гепаринотерапии (40 000 ЕД/сут) уровень плазминогена снизился до 21 %, а эуглобулиновый лизис, активированный стрептокиназой, удлинился до 427 с (в контроле 90 с). Количество продуктов деградации фибриногена в сыворотке резко возросло до 205 мкг/мл (в контроле 8 мкг/мл). При этом лизис плазменных сгустков («плазменный» лизис), активированный стрептокиназой, отсутствовал по истечении 15 мин (в контроле 150 с!) при сравнительно небольшом удлинении XIIa-зависимого фибринолиза — 23 мин.

Обрыв внутрисосудистого свертывания гепарином, купирование ДВС-синдрома способствует восстановлению уровня плазминогена и даже его сверхкомпенсации: 143 % на 16-й день терапии, однако это повышение происходит, как видим, очень медленно.

В связи с этим для достижения тромболитического эффекта и предупреждения осложнений необходимы заместительная терапия СЗП и прерывистое введение небольших доз препаратов на фоне динамического контроля за уровнем плазминогена. Это позволяет избежать глубокой и стойкой депрессии плазминогена и усилить тромболитический эффект, в том числе путем наращивания дозы тромболитических препаратов. Обычно вводится струйно 400—600 мл СЗП с 5000—10 000 ЕД гепарина, после чего производится капельная внутривенная инфузия стрептокиназы (стрептазы или др. аналогов) в дозе 500 000 ЕД. Примерно такая же доза СЗП вводится в дальнейшем перед каждым введением тромболитического препарата (естественно, под контролем уровня плазминогена и других параметров).

Больная К. Н., 20 лет, наблюдалась с диагнозом: неспецифический аортоартериит, вторичная тромбофилия с рецидивирующими тромбозами крупных сосудов конечностей, головного

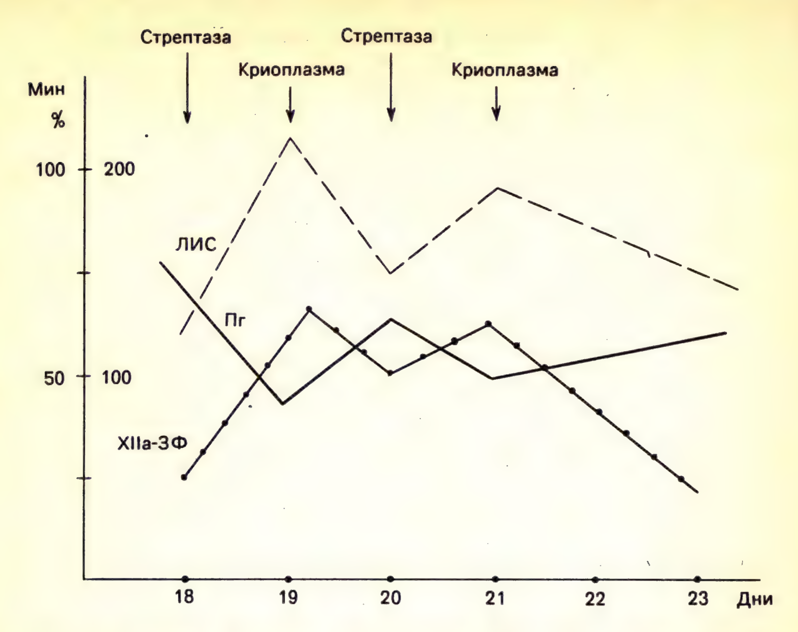


Рис. 6. Динамика базисного фибринолиза (XIIа-ЗФ), плазминогена и эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой (ЛИС), в процессе прерывистого введения стрептазы.
Эффект заместительных трансфузий криоплазмы.

мозга, ДВС-синдром. После пробного введения 130 000 ЕД стрептазы активность плазминогена снизилась с 74 до 43 %, эуглобулиновый лизис, активированный стрептокиназой, удлинился со 124 с до 209, а XIIа-зависимый фибринолиз — с 25 до 60 мин (рис. 6).

Введение на этом фоне внутривенно 400 мл свежезамороженной плазмы с гепарином (5000 ЕД) повысило уровень плазминогена до 61 %, что позволило повторно ввести большую дозу стрептазы — 375 000 ЕД. В последующем трансфузии плазмы, производимые перед каждым введением стрептазы, предупреждали развитие выраженного дефицита плазминогена и усиливали тромболитический эффект.

Выше нами было показано, что у ряда больных с ДВС-синдромом, в особенности протекавшим на фоне тяжелой печеночной дисфункции, обнаруживалась качественная патология некоторых коагуляционных факторов (фибриногена, протромбина). Явления подобной дисфибриногенемии и диспротеинемии имели вторичный приобретенный характер и исчезали при купировании ДВС-синдрома и восстановлении функции гепатоцеллюлярного аппарата.

Таблица 10. **Показатели фибринолитической системы у больной Ч. И.**

Показатель	Дата исследований			
	26/IX	5/X	26/X	5/XI
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	22	20	9	28
Эуглобулиновый лизис, активированный СК, с	88	н/л	385	103
Активность плазминогена, %	102	0	23	87

Примечание. н/л — нет лизиса; СК — стрептокиназа.

При исследовании фибринолитической системы у этих и некоторых других больных мы обнаружили в ряде анализов резко выраженную резистентность эуглобулинового сгустка к активирующему лизис действию стрептокиназы. Интересно, что эта резистентность, проявляющаяся в резком удлинении или отсутствии эуглобулинового лизиса, активированного стрептокиназой, наблюдалась при нормальных показателях или умеренно выраженных нарушениях XIIa-зависимого фибринолиза и не была связана с повышенным титром антистрептокиназных антител.

Больная Ч. И., 17 лет, находилась на лечении в связи с постнекротическим циррозом печени в активной его фазе, имелись признаки ДВС-синдрома: тромбоцитопения (до $37 \cdot 10^9$/л), повышение ПДФ до 64—128 мкг/мл, положительный протаминсульфатный тест.

С помощью методов, основанных на использовании ядов змей, у нее были обнаружены явления диспротеинемии и дисфибриногенемии, а также дефицит или качественная аномалия фактора VII.

При этом в исследовании (табл. 10), от 26/X отмечалась выраженная депрессия эуглобулинового лизиса, активированного стрептокиназой (385 с), и резкое падение активности плазминогена (23 %) при нормальных значениях XIIa-зависимого фибринолиза (!). Еще ранее (5/X) активация лизиса эуглобулинов с помощью стрептокиназы вообще отсутствовала. При этом XIIa-зависимый фибринолиз был лишь умеренно удлиненным (20 мин), а титр антистрептокиназных антител находился в пределах нормы (100 АЕ). В период ремиссии заболевания показатели эуглобулинового лизиса, активированного стрептокиназой (26/IX и 5/XI), были нормальными.

Таким образом, у данной больной определялась выраженная резистентность плазминогена к его экзогенному активатору — стрептокиназе. При этом следует напомнить, что концентрация последней в тесте эуглобулинового лизиса (по условиям его постановки) была весьма значительной, так как вызывала наибо-

лее короткое время лизиса у здоровых лиц, максимально активируя имеющийся у них в эуглобулинах плазминоген. Результаты параллельно исследовавшегося XIIа-зависимого фибринолиза свидетельствовали о достаточно высоком уровне плазминогена в плазме данной больной, а также о том, что подобная резистентность отсутствует к собственным (эндогенным) его активаторам.

Эти данные говорят о наличии у больной множественных качественных (и количественных) дефектов различных факторов свертывания крови, которые сочетались у нее с временными (приобретенными) аномалиями молекулы плазминогена. Последние характеризовались выраженной резистентностью к экзогенным активаторам плазминогена при сохраненной его способности реагировать на активаторы эндогенного происхождения.

3.6. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДВС. ОБОСНОВАНИЕ, ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости использования при ДВС-синдроме как общих терапевтических концепций, основанных на наиболее существенных общих закономерностях в его патогенезе, так и частных, но весьма важных отличительных особенностей различных его клинико-патогенетических вариантов, требующих соответственно и разных подходов в их лечении.

К первым из них относится закономерное истощение и срыв основных противосвертывающих механизмов (AT III, протеина C, плазминогена и некоторых других компонентов), наблюдающиеся при любом клинико-патогенетическом варианте ДВС-синдрома независимо от множества этиологических и пусковых (триггерных) факторов. Раскрытие этой важнейшей закономерности формирования ДВС привело к идее использования заместительной терапии с помощью введений свежезамороженной плазмы (СЗП), содержащей в достаточном количестве все необходимые для возмещения компоненты.

Сочетание инфузий СЗП с одновременным введением гепарина увеличивает эффективность лечения, так как гепарин переводит AT III в форму антикоагулянта немедленного действия. Поступление «готового» комплекса «AT III-гепарин» способствует более быстрому торможению и обрыву внутрисосудистого свертывания крови. Это позволяет также получать хорошие результаты при использовании сравнительно небольших объемов СЗП, что имеет немаловажное значение для данного, как правило, тяжелого и ургентного контингента больных.

Таким образом, коррекционно-заместительная терапия СЗП (в среднем 6—12 мл/кг) с гепарином (15 000—25 000 ЕД/сут), а также антиагрегантами, эффективно воздействуя на ключевые механизмы развития ДВС, является одним из наиболее рациональных, патогенетически обоснованных и потому базисных методов лечения данного синдрома. Введение антиагрегантов, препаратов реологического действия (трентал, дипиридамол, реополиглюкин) в этот базисный метод терапии обусловлено тем, что внутрисосудистая активация тромбоцитов и других клеток наблюдается практически на всех стадиях развития ДВС-синдрома.

В то же время особенности триггерных механизмов и связанные с ними клинические проявления и нарушения в системе гемостаза и фибринолиза вносят существенные коррективы в программу лечения этих больных. При некоторых вариантах ДВС их значение настолько велико, что требует принципиально различных подходов как в выборе основных методов лечения, так и в разработке общей стратегии терапии данного синдрома.

С учетом преобладания тех или иных этиопатогенетических факторов и ведущих клинических симптомов можно разграничить по меньшей мере 3—4 основных клинико-патогенетических варианта, каждому из которых соответствует своя наиболее рациональная терапевтическая комбинация (табл. 11).

Так, при чрезмерной активации фибринолиза (генерализованного или локального характера) и доминировании тяжелых геморрагических явлений наиболее целесообразно использование больших доз трасилола (10^5 ЕД и более) или его аналогов в сочетании с мини-дозами гепарина. Это позволяет избежать массивных трансфузий СЗП, что особенно важно для больных с недостаточностью кровообращения с риском трансфузионной перегрузки.

При массивных тромбозах и/или тромбоэмболиях требуется назначение фибринолитических препаратов в сочетании с трансфузиями СЗП, осуществляемыми в прерывистом режиме. Последние позволяют достигнуть эффекта даже при относительно небольших дозировках стрептокиназы и ее аналогов. При I варианте ДВС-синдрома — одном из наиболее частых в клинической практике — ведущее значение имеет базисная комбинация препаратов СЗП + гепарин + антиагреганты. Естественно, что одновременно проводятся все необходимые мероприятия по устранению причин, вызвавших ДВС, а также профилакти-

Таблица 11. **Дифференцированные подходы к терапии разных вариантов ДВС-синдрома**

Ведущие клинические проявления	Преобладающие механизмы нарушений	Рациональный комплекс терапии
I вариант: нарушения функции шок-органов, умеренные геморрагии	Выраженное истощение противосвертывающих механизмов, персистенция в кровотоке активированных факторов свертывания	СЗП + гепарин + антиагреганты
II вариант: выраженный геморрагический синдром («неудержимая» кровоточивость)	Преобладание фибринолиза (местного или общего) над генерацией тромбина	Большие дозы антипротеаз + мини-дозы гепарина + СЗП + антиагреганты
III вариант: массивные локальные тромбозы и/или тромбоэмболии («тромбоэмболический» вариант ДВС)	Недостаточность фибринолитических механизмов	Тромболитики + СЗП (прерывистый режим введения) + гепарин + антиагреганты

Примечание. При явлениях выраженной интоксикации, развитии блокады СМФ в особенности иммунными комплексами, криоглобулинами, другими крупномолекулярными дериватами белкового и иного происхождения в базисную терапию ДВС включается лечебный плазмаферез. При всех вариантах ДВС одновременно осуществляются мероприятия по устранению причин, вызвавших ДВС-синдром, борьбе с шоком и нарушением функции жизненно важных органов.

ка (или лечение) шока, борьба с нарушениями микроциркуляции, ацидозом и другими жизнеопасными видами патологии. Важное значение имеет, как указывалось выше, лечебный плазмаферез. Особенно велика его роль как составной части базисной терапии при расстройствах функции СМФ, выраженных явлениях интоксикации, связанных с воздействием различных токсических агентов, особенно крупномолекулярных комплексов и дериватов белкового и иного происхождения (синдром длительного сдавления, сепсис, иммуноаллергические заболевания).

Анализ применения основных методов терапии показывает (табл. 12), что рациональное, дифференцированное их использование приводило к положительной динамике ведущих клинических симптомов и лабораторных показателей уже в течение первых 3 сут почти у 86 %, т. е. у явного большинства больных с разными клинико-патогенетическими вариантами ДВС-синдрома. Это наглядно проявляется и в отношении летальности больных, являющейся одним из наиболее статистически значимых показателей эффективности лечения ДВС-синдрома. Анализ показателей летальности у больных с ДВС-синдромом, наблюдавшихся в на-

Таблица 12. **Влияние базисных методов терапии на динамику различных вариантов ДВС-синдрома**

Вариант ДВС	Базисный метод терапии	Процент больных с положительной лабораторной динамикой	
		18—24 ч	72 ч
I	СЗП + гепарин + антиагрегант	86,1	91,2
II	Большие дозы антипротеаз + гепарин (мини-дозы)	89,4	89,8
III	Малые дозы тромболитиков + СЗП + гепарин	76,4	80,3
IV	Плазмаферез + СЗП + мини-дозы гепарина + антиагреганты	73,1	81,6
	В среднем	81,2	85,7

шей клинике, свидетельствует, что после внедрения указанных методов летальность снизилась в 2,8 раза (14 %). По сводным статистическим данным зарубежных исследователей, эти показатели колеблются от 37 до 68 %.

Применение этих методов другими специалистами также показывает значительное снижение летальности при ДВС. Так, П. А. Воробьев и соавт. (1985) на материале клинической больницы № 7 Москвы получили уменьшение показателей летальности при ДВС с 50 (средние данные мировой статистики) до 20 %. В целом при использовании указанных методов показатели летальности больных, как видно, значительно ниже, чем аналогичные данные, приводимые специалистами из ряда крупных зарубежных медицинских центров.

Клиническая апробация рациональных методов дифференцированной терапии ДВС в комплексе с критериями и информативными тестами его клинико-лабораторной диагностики позволяет также сократить в 1,5—2 раза сроки пребывания этого контингента больных в стационаре.

Таким образом, приведенные здесь обобщенные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности рассматриваемых методов лечения больных с ДВС-синдромом.

3.7. Профилактика ДВС-синдрома

ДВС-синдром всегда вторичен по отношению к своим причинным факторам, и поэтому генеральным направлением профилактики данного синдрома является предупреждение или максимально возможное снижение вероятности

возникновения соответствующих причинных ситуаций либо максимально возможное уменьшение и коррекция интенсивности развития пусковых и иных механизмов формирования ДВС-синдрома.

Можно выделить неспецифическую и специфическую профилактику ДВС. К неспецифической профилактике относится соблюдение принципа минимальной травматизации тканей при проведении различных оперативных вмешательств (в особенности на паренхиматозных органах) с тщательным местным гемостазом, совершенствование современных технологий производства атромбогенных материалов, используемых для протезирования сосудов, клапанов сердца, в аппаратах для гемодиализа, искусственного кровообращения, карбогемосорбции, при производстве шовного сосудистого материала. Существенную роль играет уменьшение объемов крови, используемых в этих аппаратах, сроков проведения процедур и ряд других условий, уменьшающих степень контакта, тавматизации эритроцитов, других клеток и т. д.

В акушерстве и гинекологии это уменьшение числа производимых в стране абортов, ибо даже обычные медаборты, не говоря о криминальных, иногда сопровождаются развитием ДВС. Криминальные же аборты практически всегда протекают с выраженным ДВС-синдромом чаще всего септического характера. Как уже указывалось, большинство видов акушерской патологии сопровождается развитием разной степени выраженности ДВС, в этой связи очень важное значение имеют их ранняя диагностика и выбор наиболее рационального варианта родоразрешения. Хорошие результаты могут быть при этом получены при внедрении в практику роддомов и женских консультаций специальных алгоритмов, в которых заключена наиболее рациональная тактика ведения беременных женщин при различных ситуациях на всех этапах, включая непосредственно и роды.

В этой связи следует подчеркнуть, что вообще проведение операций в плановом порядке с ранним массовым выявлением лиц с соответствующей патологией, например «грыженосителей», больных с калькулезным холециститом, позволяет осуществлять эти оперативные вмешательства в гораздо более лучших, нежели при экстренном характере операций, условиях и вследствие этого избежать многих осложнений, включая и ДВС-синдром.

В целом вполне закономерно прослеживается отчетливая зависимость между частотой и тяжестью развития

ДВС-синдрома и уровнем организации и качеством деятельности соответствующих медицинских служб (хирургической, анестезиологической, акушерско-гинекологической, лабораторной и др.).

Важное значение имеет знание и претворение на практике принципов современной трансфузиологии. В частности, проведение компонентной терапии при кровопотере, отказ от больших по объему гемотрансфузий («надтрансфузий»), когда организм если и выживает, то не благодаря, а чаще всего — вопреки им. Более целесообразно широкое использование кровезаменителей для восполнения ОЦК, улучшения реологии и микроциркуляции крови, создания управляемой гемодилюции и т. п. Необходимо при этом помнить, что реополиглюкин и другие низкомолекулярные декстраны потенцируют действие друг друга, других препаратов, например антиагрегантов (трентала, дипиридамола и т. д.) и особенно — гепарина. Дозу последнего целесообразно при таком комбинированном применении уменьшать примерно в 1,5 раза. Здесь следует отметить, что при кровопотере до 1000 мл при исходно нормальных параметрах гемоглобина и отсутствии угрозы повторного кровотечения можно вообще обойтись без заместительных трансфузий [Климанский В. М., 1978]. Исключение составляет лишь очень ограниченный контингент больных, особенно чувствительный к гипоксемии и снижению гемоглобина, например лица пожилого возраста [Холан С., 1989].

Даже сравнительно простые оперативные вмешательства, диагностические и лечебные манипуляции (дренирование, катетеризация) становятся весьма ответственными и опасными при наличии гиперкоагуляционного синдрома, а тем более при латентном, стертом или малосимптомном течении ДВС, которые, как правило, не диагностируются и потому не контролируются (путем динамического исследования системы гемостаза) у больных с опухолями, системными васкулитами, диффузными заболеваниями соединительной ткани и многими другими видами патологии. Кесарево сечение, выполняемое практически всегда на фоне достаточно сложной акушерской патологии, в особенности при многократных и безуспешных попытках родоразрешить через естественные родовые пути (введение больших доз гормональных и других препаратов с целью стимуляции, длительный «сухой» период после отхождения вод, другие усугубляющие факторы), является весьма ответственной операцией, так как часто может сопровождаться развитием ДВС-синдрома [Федорова З. Д. и др.,

1982]. Клиническая манифестация ДВС чаще всего оказывается в подобных ситуациях совершенно неожиданной для медперсонала, так как до сих пор редко прогнозируется заранее и поэтому не может быть распознана лабораторно на латентном этапе его развития.

В связи с вышеизложенным у лиц с повышенным риском развития ДВС, гиперкоагуляционными сдвигами, а тем более с имеющейся возможностью наслоения новых «ДВС-опасных» факторов (например, операция, массивная цитостатическая терапия), становятся необходимыми меры специфической профилактики данного синдрома. К ним следует отнести применение мини-доз гепарина — по аналогии с профилактикой венозных тромбозов и тромбоэмболий. Гепарин вводится 2 или 3 раза в сутки через равные промежутки времени (т. е. через 8 или 12 ч) по 2500—5000 ЕД подкожно, чаще всего в боковую складку кожи живота в связи с малым риском попадания здесь в сосуд (в боковую складку, но не околопупочную область, как это нередко делается на практике медсестрами!). К мини-дозам гепарина относятся дозы гепарина до 15 000 ЕД/сут. Для точного дозирования используется туберкулиновый или инсулиновый шприц, а для избежания кровоизлияний и гематом в месте инъекций — новая игла без искривлений и «заусениц». Последнее проверяется следующим образом: игла у основания обхватывается ватным шариком и перемещается вверх или в сторону движением, имитирующим вынимание иглы из места прокола. Если она не «нацепляла» ваты, значит достаточно атравматична и годна для инъекций гепарина. Следует отметить, что рациональнее с этой целью использовать кальциевую соль концентрированного раствора гепарина (5000 ЕД в 0,2 мл), выпускаемую рядом фирм. Эффективно сочетание гепарина с эрготамином (при отсутствии противопоказаний для его применения — повышенной чувствительности, наклонности к выраженному спазму венечных, церебральных и других артерий и артериол).

Заметным эффектом в плане профилактики как тромбозов, так и ДВС обладает, по мнению ряда авторов, также тиклопидин (тиклид) по 200 мг 2 раза в сутки и дефибротид.

При гнойно-деструктивных процессах в легких (абсцессы, гангрена), являющихся частой причиной ДВС-синдрома, в комплекс лечебных мероприятий уже на ранних этапах наряду с антибиотиками и другими антибактериальными препаратами целесообразно [Шойхет Я. Н. и др.,

1986] включать трансфузии свежезамороженной плазмы с гепарином, реопротекторы, а при необходимости — ингибиторы протеиназ и лечебный плазмаферез с удалением 1—1,5 л плазмы за один сеанс и возмещение ее СЗП.

При наличии тромбогенных факторов риска (пожилой возраст, дислипопротеидемия, ожирение, тромбофлебиты в анамнезе, высокий гематокрит, опухоли) следует избегать назначения препаратов, усиливающих коагуляционный потенциал крови или тормозящих фибринолиз,— синтетических оральных контрацептивов (особенно при их систематическом применении), ЕАКК, ПАМБА и др.

Профилактике ДВС, уменьшению интенсивности его развития способствует также своевременный пересмотр сложившихся концепций лечения и оказания медицинской помощи с связи с изменившимися за последнее время представлениями о патогенезе ряда форм патологии, которые сопровождаются развитием данного синдрома. В частности, это хорошо видно на примере такого способа оказания ургентной медицинской помощи, как наложение жгута: ранее была показана нецелесообразность его применения при укусах ядовитых змей, а совсем недавно — и при синдроме длительного сдавления [Воробьев А. И., 1989]. При обоих этих видах патологии наложение жгута, как оказалось, ухудшает кровообращение в тканях, усугубляет расстройства микроциркуляции, ишемию и некротизацию клеток, что в конечном итоге усиливает и интенсивность проявлений ДВС-синдрома.

Заключая этот раздел, следует еще раз подчеркнуть, что ДВС-синдром относится к тем наиболее сложным и тяжелым формам клинической патологии, которые значительно легче поддаются предупреждению, чем в дальнейшем — при развернутой картине — лечению. Именно к нему, как совершенно справедливо замечают G. Sas и M. Boros (1980), очень хорошо подходит известная английская пословица, гласящая: «Лучше одна унция профилактики, чем фунт лечения».

Глава 4

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ И ЯТРОГЕННЫЕ ДВС-СИНДРОМЫ

4.1. ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК

Комплексный подход в распознавании ДВС, включающий своевременную оценку первичной ситуации, ее «ДВС-опасность», имеющиеся клинические проявления и совокупность результатов информативных и оперативных лабораторных тестов, в подавляющем большинстве случаев позволяет без труда проводить диагностику этого синдрома. В особенности надежным становится распознавание ДВС-синдрома при использовании 3-этапной экспертной системы его диагностики, которая, помимо этого, позволяет прогнозировать развитие данного синдрома и стандартизировать с помощью количественной оценки процесс его распознавания (см. главу 2). Между тем многолетний опыт консультирования и обследования больных в лечебных учреждениях разного профиля убедил нас в том, что ДВС-синдром часто либо вообще не распознается, либо диагностируется поздно — в терминальном периоде, когда оказание больному действенной помощи становится проблематичным. Особенно же непростительны случаи, когда этот диагноз не устанавливается при наличии у больного достаточно полного комплекса пусковых механизмов, клинических и лабораторных проявлений ДВС. С учетом анализа источников подобных ошибок можно выделить следующие их основные причины [Баркаган З. С., Лычев В. Г., 1989].

1. Недостаточная осведомленность врачей о ДВС-синдроме, современных представлениях о его причинах, закономерностях и вариантах патогенеза и клиники (чаще всего она ограничивается поверхностной, мало осмысленной и нередко весьма путанной информацией о сложности и многообразии данного синдрома, тяжести, а зачастую и фатальности его исходов, чрезвычайной трудности терапии).

2. Неумение дать комплексную оценку всем выявленным у больного нарушениям — расчленение совокупности всех связанных между собой проявлений ДВС-синдрома на отдельные составляющие его компоненты (например, на шок, острую почечную или гепаторенальную недостаточность, шоковое, постперфузионное легкое или легочный

дистресс-синдром, острые язвы и эрозии желудка и т. д.); геморрагический синдром иногда связывается лишь с отдельными сдвигами в системе гемостаза (например, с гипокоагуляцией, либо тромбоцитопенией, гиперфибринолизом или фибриногенопенией) без объединения этих проявлений в единый ДВС-синдром. Подобные ошибки весьма опасны, так как приводят к использованию патогенетически необоснованных, а нередко и противопоказанных методов лечения, например к внутривенным введениям больших доз аминокапроновой кислоты и (или) фибриногена, катехоламинов, что усугубляет тяжесть ДВС-синдрома.

3. Недооценка того обстоятельства, что ДВС-синдром, особенно затяжной, может длительно протекать без видимых тромбозов и геморрагий и что главными его проявлениями являются ишемические расстройства и дисфункция органов (острая недостаточность дыхания, почек, печени, надпочечников, «загруженность» мозга, нестабильность гемодинамики), в силу чего сочетание этих проявлений с лабораторными признаками ДВС дает достаточное основание для постановки диагноза этого синдрома. Учет этого обстоятельства позволит врачу своевременно назначить соответствующее дополнительное обследование и верифицировать ДВС-синдром.

4. Значительный субъективизм при распознавании ДВС-синдрома вследствие отсутствия унифицированных общепринятых критериев диагностики данного синдрома, стандартизированного подхода, а также слабых знаний в этой области. Так, например, при сепсисе большинство авторов находят ДВС почти в 100 % случаев [Баркаган З. С., 1988], в то же время некоторые исследователи ставят диагноз этого синдрома лишь у 10—20 % больных [Kreeger et al., 1980]. Последнее, к сожалению, является весьма характерной и еще нередкой тенденцией ряда авторов относить к ДВС лишь клинически наиболее манифестирующие варианты, что, как уже указывалось выше, неправомочно, ибо существуют малосимптомные, стертые и латентные варианты данного синдрома, равно как и имеются разные по течению и тяжести формы других заболеваний, в том числе и сепсиса [Бочоришвили В. Г., 1985; Баркаган З. С., 1988].

5. Недостаточное лабораторное обеспечение диагностики, отсутствие во многих лечебных учреждениях (в том числе в тех, где ДВС-синдромы и тромбоэмболии встречаются часто) лабораторий свертывания крови (гемостаза) с соответствующим штатным обеспечением и материально-

техническим оснащением. Отсутствие такой лаборатории препятствует выполнению не только диагностических задач, но и рациональному использованию современных методов антикоагулянтной, тромболитической, гемостатической, антиферментной и компонентной гемотерапии, а также правильному лечению тромбозов, ишемий, инфарктов органов, терминальных и критических состояний, многих видов инфекционной, хирургической, травматологической, акушерской и другой патологии, что неизбежно сказывается на эффективности лечения и показателях летальности при многих заболеваниях.

6. Неправильный подбор диагностических тестов, ошибочное их толкование, а также разобщенность работы клиницистов и врачей-лаборантов, вследствие чего первые часто неправильно интерпретируют результаты анализов, а вторые, будучи недостаточно осведомлены, с какой целью назначено исследование системы гемостаза, выполняют не те анализы, какие необходимы в данной конкретной ситуации. Кстати сказать, что лаборатории до сих пор вынуждены пользоваться различными наборами тестов, зависящими от уровня оснащенности того или иного учреждения практического здравоохранения.

Переоценка реальных возможностей каждого из этих отдельно взятых лабораторных методов может завести врача в различного рода диагностические «ловушки». Так, повышение уровня ПДФ в крови может быть артефактом или иметь экстравазальное происхождение, а также быть связано с деятельностью внутриклеточных (лейкоцитарных и др.) ферментов и не иметь отношения к фибринолизу (и, следовательно, к ДВС), поскольку механизмы этого протеолиза не имеют ничего общего с деградацией фибриногена под действием плазмина.

Паракоагуляционные тесты — ЭТ и ПСТ — могут давать ложно-положительные результаты при гиперфибриногенемии, некоторых парапротеинемиях и ложноотрицательные — при низкой концентрации фибриногена: менее 0,7—0, 5 г/л. Имеются данные, что на их показания могут также влиять высокая активность плазмина и повышенная концентрация липопротеидов и «поздних» ПДФ.

Снижение тромбоцитов, факторов свертывания, AT III, плазминогена и других компонентов может быть не связано с ДВС, а обусловлено болезнями печени [Буевич Е. И., 1986] или циркулирующими антикоагулянтами, наблюдающимися при системной красной волчанке и другой аутоиммунной и иммунокомплексной пато-

логии [Насонова В. А., Сайковская Т. В., 1985; Sas G., Boros M., 1980]. Эти нарушения могут вызывать сами по себе как геморрагии, так и тромбозы, имитируя и маскируя признаки ДВС-синдрома. В то же время при хроническом течении данного синдрома, развивающегося, например, у больных с опухолями, могут регистрироваться тромбоцитоз и нормальное или даже повышенное содержание AT III и коагуляционных факторов [Бокарев И. Н., 1982; Bick R. L., 1985].

Просчеты и возможные ошибки в диагностике ДВС подстерегают также патологоанатома и морфолога в связи с довольно частым отсутствием видимых признаков ДВС на аутопсии: последнее, однако, не отвергает диагноз ДВС-синдрома вследствие возможности быстрого посмертного лизиса рыхлых микросгустков и агрегатов [Каньшина Н. Ф., 1979; Лагутина Н. Я., 1981; Пермяков Н. К., 1985]. Значительно чаще они обнаруживаются при использовании специальных методов окраски, электронной микроскопии и возможно более раннем взятии материала [Лукасевич Л. Л., 1981; Каньшина Н. Ф., Полянский В. И., 1981; Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л., 1989].

4.2. ЛОЖНЫЕ ДВС-СИНДРОМЫ

Особо следует остановиться, на наш взгляд, на некоторых ситуациях, которые иногда ошибочно принимаются врачами за ДВС-синдром. «Диагностирование» этих «ложных ДВС-синдромов», по нашим наблюдениям, чаще всего встречается в акушерско-гинекологической и хирургической практике, хотя имеет место также у терапевтов и врачей других специальностей.

Речь прежде всего идет о незамеченных и вовремя не ушитых мелких сосудах, скрытых раневых дефектах тканей и т. п. «Немотивированная», с точки зрения врачей, кровоточивость, которая практически не поддается консервативной терапии, воспринимается ими как проявление развивающегося ДВС-синдрома, в связи с чем начинается терапия гепарином, кровезаменителями и другими препаратами, что еще более усиливает геморрагический синдром, приводит к потере драгоценного времени и увеличивает кровопотерю — со всеми вытекающими отсюда последствиями, вплоть до развития геморрагического коллапса, шока и формирования вторичного, «смоделированного» таким образом ДВС-синдрома.

В качестве иллюстрации приводим краткое описание истории болезни одного из консультированных нами больных.

Больной К. А., 23 лет. Торакотомия в связи с подозрением на опухоль правого легкого. Во время операции вместо предполагаемой опухоли обнаружена венозная аневризма в 7-ом и 8-ом сегментах правого легкого. Произведена ее резекция. В раннем послеоперационном периоде — подтекание крови по дренажу из плевральной полости небольшой интенсивности, которое расценено анестезиологом как проявление ДВС-синдрома. В связи с этим внутривенно введено 10 000 ЕД гепарина (в дальнейшем — по 5000 ЕД два раза в сутки внутривенно капельно). Кровотечение значительно усилилось, стало снижаться артериальное давление. Началась массивная трансфузионная терапия консервированной кровью, кровезаменителями (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, альбумин). С гемостатической целью вводились 5 % раствор ЕАКК, фибриноген (1 г), трасилол (50 000 ЕД), а также ряд других препаратов (гидрокортизон, 4 % раствор соды). В течение 3 сут кровотечение то уменьшалось, то вновь усиливалось. При суммарной кровопотере 2400 мл общий объем введенных растворов составил 6375 мл, т. е. превысил ее более чем в 2,6 раза. Периодически у больного отмечались влажные хрипы в обоих легких, а на высоте трансфузий развились выраженные явления отека легких с падением АД до 60/20 мм рт. ст.

В связи с «упорным» течением «тяжелого ДВС-синдрома» (более 3 сут) на консультацию был приглашен специалист — консультант краевого гематологического центра. Исследование системы гемостаза, произведенное непосредственно у постели больного, показало умеренные лабораторные проявления ДВС-синдрома (табл. 13); легкое снижение фибриногена и тромбоцитов, а также удлинение тромбинового времени при нормальных показателях анцистродонового теста, что может быть связано с эффектом гепарина или косвенно свидетельствовало о возможном повышении продуктов деградации фибриногена.

После отмены гепарина и объемных трансфузий кровотечение прекратилось, состояние больного значительно улучшилось, быстро нормализовались показатели системы гемостаза.

В данном случае неправильная оценка небольшой локальной кровоточивости вследствие недостаточного осуществления местного гемостаза, ошибочно принятая за начальные проявления ДВС-синдрома, сопровождалась также неправильными последующими действиями: шаблонное применение гепарина (без предварительного лабораторного обследования) резко увеличило кровопотерю, нарушив центральную и периферическую гемодинами-

Таблица 13. **Показатели системы гемостаза у больного К. А.**

Показатель	Больной	Контроль
Аутокоагуляционный тест на 10 мин, с	17	9—11
АПТВ, с	42	40—50
Протромбиновое время, с	19	18
Тромбиновое время, с	23	15
Анцистродоновый тест, с	26	25
Фибриноген, г/л	1,5	2—4
Этаноловый тест	Отр.	Отр.
Протаминсульфатный тест	Отр.	Отр.
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	130	—

ку, а объемные «сверхтрансфузии» еще более усугубили расстройства кровообращения. Этому также способствовало отсутствие должного динамического лабораторного контроля за характером изменений системы гемостаза и качеством проводимой гемостатической терапии.

Достаточно высокая информированность практических врачей в настоящее время о сложности и многообразии ДВС-синдрома, серьезных, нередко катастрофических последствиях развития его острых, галопирующих форм подчас гипнотически действуют даже на весьма опытных клиницистов, которые при появлении неожиданно возникающего кровотечения спешно прибегают к внутривенному струйному введению гепарина, проведению массивных гемотрансфузий, назначению большого количества других препаратов (нередко без всяких на то оснований), создавая таким образом большей частью иллюзию борьбы за жизнь больного, вместо тщательной хладнокровной оценки ситуации и лабораторного его экспресс-обследования. При этом несвертываемость крови, выраженная ее гипокоагуляция еще более «укрепляют» убежденность в наличии ДВС-синдрома. Эти «гепариновые» ДВС-синдромы, обусловленные преимущественно неадекватным применением внутривенно вводимого гепарина, особенно опасны в случаях, требующих проведения на таком фоне какого-либо оперативного вмешательства. Следует вообще иметь в виду, что применение гепарина, в особенности внутривенное, связано с высоким риском геморрагий, а в ряде случаев просто небезопасно для жизни пациента [Hirsh J., 1984]. Так, Porter и Jick (1977) на основании изучения летальных случаев, связанных с действием лекарств среди 26 000 пациентов, установили, что у большинства из них основной причиной

смерти был гепарин. Pitney и соавт. (1970) при анализе большого контингента больных показали, что при лечении гепарином кровоточивость отмечается у 27 %, причем в 7,6 % случаев — у лиц с нормальными показателями гемостаза. Basu и соавт. (1972) вообще не удалось обнаружить корреляции между развитием кровоточивости и степенью нарушений коагуляционных тестов: показатели парциального тромбопластинового времени были одинаковы у больных как с кровотечениями, так и при их отсутствии.

Таким образом, лабораторный контроль при лечении гепарином, в основе которого лежит, как известно, заданное удлинение времени свертывания в 2—3 раза по сравнению с исходным [Раби К., 1974; Чазов Е. И., Лакин К. М., 1977; Дмитриев В. В., 1983], дает уверенность в достаточности его антикоагулянтного эффекта, но в свою очередь не исключает возможности кровотечения. Заслуживают внимания данные Negus и соавт., которые показали, что избежать увеличения кровопотери можно и при длительном внутривенном введении гепарина, но в ультрамалых дозах (1680 ЕД/день, или 1 ЕД/кг/ч); при этом сохраняется и определенное антитромботическое его действие, однако эффективность последнего до конца не ясна. К сказанному следует добавить, что антитромботическое действие гепарина не коррелирует как в пробирочных опытах, так и при введении в организм с его антикоагулянтной активностью. Таким образом, гепарин — важный лечебный препарат и единственный пока антикоагулянт прямого действия, однако требуется очень обоснованное и рациональное его применение.

Иногда за проявления ДВС-синдрома принимаются островозникающие кровотечения из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки.

Больной Н. находился в стационаре с диагнозом: острая сегментарная пневмония. Появилось кишечное кровотечение из давно не проявлявшей себя язвы двенадцатиперстной кишки. Среди препаратов, которые он получал, были и салицилаты. В связи с наличием высокой температуры, интоксикации и кишечного кровотечения (спровоцированного аспирином) лечащими врачами заподозрен сепсис, осложнившийся ДВС-синдромом. При тщательном сборе анамнеза, анализе состояния больного, проводимого лечения и данных исследования системы гемостаза диагноз ДВС-синдрома был, естественно, отвергнут. Нетрудно предположить, какие серьезные последствия имело бы в этом случае назначение гепарина.

Наконец, нам приходилось встречаться с другими, более редкими ситуациями, когда за проявления ДВС-синдрома принимались кровотечения, связанные с малосимптомно протекавшими до этого врожденными геморрагическими диатезами (гемофилией С, болезнью Виллебранда и др.).

Больная Х. Развилось кровотечение в родах. Заподозрен ДВС-синдром. Терапия гепарином в сочетании с массивными трансфузиями эритроцитарной массы, консервированной крови и кровезаменителей успеха не принесла. В связи с непрекращающимся маточным кровотечением по жизненным показаниям больной произведена ампутация матки. Однако во время операции и после нее отмечалась обильная кровоточивость из мелких сосудов операционной раны. Резко ухудшились показатели гемодинамики. Проводимая терапия (гемотрансфузии, кровезаменители гемодинамического, реологического действия и пр.) оказалась неэффективной.

Диагноз — болезнь Виллебранда — был поставлен при исследовании крови в лаборатории гемостаза, куда она была доставлена за несколько часов до смерти больной.

Ретроспективный анализ показал наличие у больной в анамнезе периодически возникавших эпизодов кровоточивости. Недооценка этих обстоятельств не позволила своевременно подвергнуть больную углубленному гематологическому обледованию. В связи с родами и проведением операции болезнь манифестировала тяжелыми геморрагическими проявлениями, ошибочно принятыми за ДВС-синдром.

4.3. ЯТРОГЕННЫЕ ДВС-СИНДРОМЫ

В своей работе нам приходилось встречаться с ситуациями, при которых развитие внутрисосудистого свертывания крови было связано с различного рода медицинскими врачебными манипуляциями и вмешательствами и, таким образом, носило ятрогенный характер.

Формирование подобных ятрогенных ДВС-синдромов было обнаружено нами при применении в клинике аппаратов экстракорпорального кровообращения, искусственной почки, карбогемосорбции и некоторых других. Более или менее длительный по времени контакт крови больного с большими по площади чужеродными поверхностями в этих аппаратах (мембраны из целлофана и других материалов, специальные угли и т. п.), травматизация ее форменных элементов приводят к выраженной активации системы гемостаза, являясь ведущим пусковым патогенетическим механизмом развития ДВС-синдрома.

По-видимому, наиболее часто среди перечисленных «аппаратных» методов развивается ДВС-синдром при проведении многократных сеансов гемодиализа с помощью

Таблица 14. **Основные показатели системы гемостаза у больной Б-вой**

Показатель	Дата исследования	
	5/VI	6/VI
Количество тромбоцитов, $\cdot 10^9$/л	90	136
Активность ПФ — 4 в плазме, с	9	5
АПТВ, с	95/42	65/45
Протромбиновое время, с	24	19
Тромбиновое время, с	150/15	75/15
Фибриноген, г/л	1,0	3,0
Продукты деградации фибрина/фибриногена, г/л	0,142	0,106
Этаноловый тест	+	—
Протаминсульфатный тест	+	—

Примечание. В знаменателе — данные контроля.

аппарата «искусственная почка», что связано с широким распространением данного метода в настоящее время. При этом, как показали наши наблюдения, степень выраженности внутрисосудистого свертывания может очень вырьировать: от скрыто протекающих, латентных или малосимптомных до клинически выраженных, развернутых, манифестирующих форм.

Больная Б-ва страдала почечной недостаточностью вследствие хронического гломерулонефрита, выраженные признаки ДВС-синдрома проявились во время проведения 6-го сеанса гемодиализа. При этом у нее отмечалась кровоточивость из мест инъекций, венесекций, шунтов, в то время как в самом аппарате было большое количество различных по величине сгустков (свертков) крови.

Показатели системы гемостаза (табл. 14) свидетельствовали о явных признаках ДВС-синдрома (5/VI): отмечались значительная тромбоцитопения, гипофибриногенемия, удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового и тромбинового времени на фоне повышения в плазме уровня ТФ-4, продуктов деградации фибриногена/фибрина и циркулирующих растворимых фибрин-мономерных комплексов (положительные ЭТ и ПСТ).

Отсоединение аппарата и терапия гепарином в сочетании с плазмой и препаратами реологического действия привели к купированию ДВС-синдрома. При этом нормализовались или значительно улучшились показатели системы гемостаза (6/VI).

С развитием ДВС-синдрома нам приходилось также встречаться у больных при проведении им реинфузий крови, излившейся в полости (брюшную, плевральную и др.).

Больной И-ной, 28 лет, была произведена операция по поводу внематочной беременности и разрыва трубы. Кровопотеря составила около 1 л; 550 мл этой излившейся в брюшную полость крови с соблюдением необходимых мер предосторожности было вновь перелито больной. Через 3,5—4 ч после трансфузии у нее появились обширные кровоизлияния в местах инъекций, кровотечение из операционной раны (кровопотеря — 1000 мл), признаки тромбоэмболии ветвей легочной артерии (в последующем с развитием инфаркт-пневмонии).

В анализах системы гемостаза регистрировалась развернутая картина ДВС-синдрома: выраженная гипокоагулемия по данным АКТ (на 10 мин — 30 с), АПТВ (90 с, в контроле 44 с) и протромбинового времени (30 с, в контроле 15 с), причем тромбиновое время и количество фибриногена (с помощью тромбопластина и тромбина) не определялись вообще. На этом фоне отмечались признаки скрытой гиперкоагуляции по эхитоксовому тесту (15 с, в контроле 30 с) и наличие растворимых фибрин-мономерных комплексов (положительный этаноловый тест). Количество тромбоцитов было на нижней границе нормы ($170 \cdot 10^9$/л).

Терапия гепарином в сочетании с гордоксом, реополиглюкином и плазмой купировала ДВС-синдром.

Мы неоднократно также наблюдали появление признаков ДВС-синдрома (или его усилиние) в процессе проведения цитостатической терапии у больных лейкозами, а также при применении в клинике средних и больших доз некоторых антибиотиков (например, ристомицина). Учитывая, что в настоящее время эти факты уже достаточно хорошо известны, а наши данные были получены и опубликованы более 10 лет назад [Лычев В. Г., 1975], мы сочли целесообразным не останавливаться здесь более на них.

Вместе с тем особое значение имеют, на наш взгляд, случаи развития ДВС-синдрома у лиц, страдающих врожденными (наследственными) формами геморрагических диатезов, характеризующихся, как известно, обратной тенденцией — склонностью не к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбозам, а к массивным кровотечениям.

Рассмотрим более подробно истории болезни двух таких больных, находившихся под нашим наблюдением.

Больная А. Л., 21 года, поступила в клинику для уточнения диагноза и выработки тактики лечения. Диагноз при поступлении: псевдогемофилия вследствие дефицита фактора VII, хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия.

Больна с момента рождения: на третий день жизни появилось обильное кровотечение из остатков пупочного канатика; с 6-месячного возраста часто появлялись подкожные кровоизлияния на конечностях после незначительных ушибов или без видимых причин. В 7 мес после ушиба возникло кровоизлияние в склеры обоих глаз, в 1 год — кишечное кровотечение и гематурия, в 4 года — большое кровоизлияние в правый плечевой сустав. В 7 лет после небольшой травмы — кровоизлияние в спинной мозг, сопровождавшееся нарушением функции тазовых органов. С появле-

нием менструаций на первый план стали выступать обильные и длительные меноррагии, которые приводили к резкой анемизации больной (гемоглобин падал до 30—40 г/л). На переливание крови и плазмы отмечались реакции с ознобом, повышением температуры до 39—40° с. В крови — высокий титр (1:256) антиэритроцитарных антител. С 1970 г. ежемесячно больная в дни менструаций получала внутривенные трансфузии препарата PPSB, который уменьшал кровопотерю.

При обследовании установлен диагноз: болезнь Стюарта — Прауэра (дефицит фактора X).

Была предпринята попытка купировать длительные меноррагии инфекундином (6 таблеток в сутки), однако лечение ожидаемого эффекта не дало, в связи с чем на 8-й день от начала менструации произведено внутривенное струйное введение PPSB в дозе 320 ЕД, а на следующий день 240 ЕД. Кровотечение прекратилось, однако на 16-й день появилось носовое кровотечение, которое продолжалось около суток, кровоизлияния на конечностях размерами 2×2, 1,5×2 см, а на следующий день — маточное кровотечение.

Произведена трансфузия PPSB — 240 ЕД, после которой кровотечение несколько уменьшилось. Акушером-гинекологом (доцент И. Б. Пчелкина) констатировано кровотечение на фоне ановуляторного менструального цикла и рекомендован прием микрофоллина-форте по одной таблетке через каждые 2 ч. После приема четырех таблеток кровотечение прекратилось, однако через сутки вновь появились кровянистые выделения из половых путей.

При исследовании системы гемостаза отмечались признаки развивающегося ДВС-синдрома: снижение концентрации фибриногена до 0,5 г/л, положительный протаминсульфатный тест, значительно увеличился уровень продуктов деградации фибриногена/фибрина (с 0,03 до 0,075 г/л). Начата терапия малыми дозами гепарина (10 000 ЕД/сут) в комбинации с поливалентными ингибиторами протеиназ (300 000 ЕД/сут гордокса). Кровотечение купировалось.

В связи с признаками ДВС-синдрома доза микрофоллина была уменьшена до 1—3 таблеток в сутки, продолжалось введение гепарина подкожно (10 000 ЕД/сут). На этом фоне периодически появлялись небольшие кожные кровоизлияния, мажущие выделения из половых путей.

На 30-е сутки — очередная менструация, временно прекращено введение гепарина, доза микрофоллина увеличена до 4 таблеток в сутки. Кровотечение уменьшилось, однако на 37-е сутки вновь усилилось (кровопотеря за день составила более 250 мл). При исследовании гемостаза отмечалась выраженная гипокоагуляция, положительный протаминсульфатный тест, концентрация фибриногена с помощью тромбина и тромбопластина не определялась. Появились петехиальные кожные кровоизлияния. С учетом непрекращающегося маточного кровотечения и признаков ДВС-синдрома внутривенно введено 2500 ЕД гепарина и 200 000 ЕД гордокса, а затем 5000 ЕД гепарина подкожно и 320 ЕД PPSB, однако кровотечение продолжалось. При исследовании гемостаза — положительный протаминсульфатный тест, выраженная гипокоагулемия до отсутствия свертывания по данным аутокоагуляционного теста, протромбинового и тромбинового времени. Концентрация фибриногена с помощью тромбина и тромбопластина не определялась, яда щитомордника — 0,5 г/л. Ак-

тивность АТ III снизилась до 42 %. Введено еще 2500 ЕД гепарина и 40 000 ЕД контрикала. Через час кровотечение заметно уменьшилось, доза микрофоллина была снижена до 1 таблетки в сутки, гепарина — до 5000 ЕД/сут подкожно в 2 приема. Через двое суток — кровотечение отсутствует, количество фибриногена 1,8 г/л, паракоагуляционные тесты — отрицательные. Препараты отменены, кровоточивости нет.

Таким образом, у данной больной с болезнью Стюарта — Прауэра явления ДВС-синдрома развились при сочетанном применении эстрогено-прогестивных препаратов и концентрата факторов свертывания крови — PPSB. Применение одного микрофоллина создавало предпосылки для развития ДВС. Увеличение дозы этого препарата приводило к появлению умеренно выраженных признаков ДВС-синдрома, несмотря на превентивную терапию малыми дозами гепарина. Введение на этом фоне PPSB вновь способствовало развернутым проявлениям данного синдрома, которые были купированы сочетанным применением гепарина и поливалентных ингибиторов протеиназ (гордокса, контрикала).

В другом случае ДВС-синдром развился у больной с тяжелой формой болезни Виллебранда (активность фактора Виллебранда в плазме 2—3 %).

Больная С. С., 15 лет, с раннего детства страдала кровоточивостью: в период новорожденности кровила и долго не заживала пупочная ранка, в 10-месячном возрасте — петехиальная геморрагическая сыпь по всему телу. С 1,5 лет — обильные и длительные носовые кровотечения, по поводу чего неоднократно лечилась стационарно (гемотрансфузии, аскорутин, ε-аминокапроновая кислота, антианемическая терапия и др.).

В период полового созревания появились обильные маточные кровотечения, длящиеся по 15—20 дней, которые привели к выраженной анемии.

У ее матери и деда отмечались частые носовые кровотечения на протяжении всей жизни. Родной брат девочки умер от профузного носового кровотечения на фоне острого респираторно-вирусного заболевания в возрасте 10 мес.

Во время очередного маточного кровотечения с гемостатической целью было введено 200 ЕД криопреципитата и назначена ЕАКК из расчета 0,2 г/кг в сутки. Однако эффект практически отсутствовал, кровотечение продолжалось. В связи с этим введено 1000 ЕД криопреципитата и дополнительно назначен инфекундин по 3 таблетки в сутки. Кровотечение незначительно уменьшилось, а затем вновь достигло прежнего уровня. При этом активность фактора VIII в крови больной увеличилась с 15 до 100 %, а титр его ингибитора составлял 2 ЕД.

При развернутом исследовании системы гемостаза были обнаружены характерные признаки ДВС-синдрома: положительные результаты этанолового теста, повышение в плазме уровня ПФ-4, снижение активности АТ III (65 %) при нормальных значениях АПТВ (55 с, в контроле 55 с) и наличии выраженных гиперкоагуляционных сдвигов по данным эхитоксового теста (20 с, в контроле 40 с) и протромбинового времени (протромбиновый индекс 120 %). В последующем отмечалось также значительное повышение в крови продуктов деградации фибрина (до 0,015 г/л).

ЕАКК и инфекундин были отменены, а с целью купирования ДВС-синдрома назначен гепарин в суточной дозе 10 000 ЕД. Кровотечение значительно уменьшилось, однако уже на 2-е сутки после обнаружения ДВС стало регистрироваться быстрое падение фактора VIII: со 100 до 3 %. В крови больной при нормальной концентрации фибриногена отмечалась его качественная неполноценность (дисфибриногенемия): при нормальных показателях тромбинового времени анцистродоновый тест был удлиненным в 2 раза (60 с, в контроле 30 с). Несколько уменьшились, но все еще значительными оставались явления скрытой гиперкоагуляции.

Кровотечение вновь усилилось, в связи с чем было принято решение ввести криопреципитат под прикрытием 2500 ЕД гепарина внутривенно (доза, вводимая подкожно, оставалась прежней). Однако кровотечение не только не уменьшилось, а даже несколько усилилось. При этом оказалось, что фактор VIII после трансфузии криопреципитата остался на прежнем уровне, не увеличившись ни на один процент. Вновь стал положительным этаноловый тест. Появились симптомы микроангиопатической гемолитической анемии.

Купирование ДВС-синдрома было произведено сочетанным применением малых доз гепарина, контрикала (50 000 ЕД) и трансфузиями свежей плазмы. Параллельно производилась терапия выраженных признаков анемии (Нв снижался до 52 г/л) с помощью переливаний отмытых эритроцитов и ферроплекса.

Таким образом, у больной С. С. упорное, резистентное к проводимой терапии маточное кровотечение потребовало сочетанного применения различных по механизму действия гемостатических препаратов (ЕАКК, криопреципитат, прогестивные препараты), которые, однако, спровоцировали развитие у нее затяжного по течению ДВС-синдрома.

При этом наблюдался весьма парадоксальный факт: полная (до 100 %) компенсация фактора VIII у больной с помощью введений криопреципитата сопровождалась отсутствием каких-либо сдвигов в характере кровоточивости. Последнее, по-видимому, было связано с начальными стадиями формирования ДВС-синдрома. В процессе же его развития и манифестации отмечалось быстрое падение активности фактора VIII, а также отсутствие на этом фоне заметного повышения данного фактора после трансфузии криопреципитата, что закономерно наблюдается при обычном течении болезни Виллебранда.

Обрыв ДВС-синдрома с помощью контрикала и гепарина привел к купированию кровоточивости и подъему уровня фактора VIII. Исчезли также признаки микроангиопатической гемолитической анемии, скрытой гиперкоагуляции и периодически регистрировавшейся дисфибриногенемии.

Кроме описанных выше ситуаций, мы так же, как и другие авторы, нередко наблюдали развитие ДВС-синдрома при проведении объемных гемотрансфузий, переливании несовместимой крови, протезировании сосудов и клапанов сердца, при тяжелых лекарственных интоксикациях и анафилактических реакциях, а также некоторых других ятрогенных воздействий.

В заключение следует подчеркнуть, что приведенные в данной главе примеры ятрогений, которые могут вести к ДВС-синдрому, а также демонстрации и анализ ситуаций, ошибочно истолковывающихся как проявление ДВС-синдрома («ложные» ДВС-синдромы), естественно, не претендуют на всеобщую полноту. Однако эти данные позволяют, по нашему мнению, взглянуть на проблему ДВС-синдрома, с другой в известном смысле противоположной стороны — с позиции наших опасных (в плане развития этого синдрома) врачебных вмешательств. Последние обусловлены как объективными причинами и трудностями сегодняшнего дня медицины (недостаточная атромбогенность материалов, из которых изготавливаются медицинские приборы и протезы, концентратов факторов свертывания крови, отдельных лекарственных средств), так и субъективными факторами — недостаточной изученностью комбинаций различных препаратов, чрезмерной схематизацией и (или) нерациональным применением антикоагулянтов и других влияющих на гемостаз средств, ошибочной трактовкой клинических ситуаций и некоторыми другими моментами, непосредственно связанными с возникновением ятрогенных видов ДВС-синдрома или его гипердиагностикой, что обусловливает существующие издержки в ведении данных больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Андреенко Г. В., Полянцева Л. Р., Подорольская Л. А. // Антитромбин III и его роль в клинической патологии // Тер. арх.— 1980.— № 2.— С. 141—145.

Балуда В. П. Внутрисосудистое свертывание крови — компонент патогенеза различных заболеваний // Пат. физиол. —1977.— Вып. 2.— С. 3—13.

Балуда В. П., Деянов И. И. Тромботические заболевания, их классификация и лабораторная диагностика // Гематол. и трансфузиол.— 1989.— № 2.— С. 3—6.

Баркаган З. С. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева.— М.: Медицина, 1985.— Т. 2.— С. 290.

Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1988.— 528 с.

Баркаган З. С., Лычев В. Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: Методология и экспертная оценка // Лабор. дело.—1989.— № 7.— С. 30—35.

Баркаган З. С., Цывкина Л. П., Калмыкова И. Б. Идентификация змеиных ядов по особенностям действия на систему гемостаза и опыт создания диагностических наборов // Вопросы герпетологии: VII Всесоюзн. герпетол. конф.— Киев, 1989.— С. 22—23.

Воробьев А. И. Интенсивная терапия и массовые поражения // Тер. арх.— 1989.— № 7.— С. 30—35.

Воробьев А. И., Городецкий В. М., Бриллиант М. Д. Плазмаферез в клинической практике // Тер. арх.— 1984.— № 6.— С. 3—9.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (этиология, патогенез, диагностика, клиника, терапия): Методические рекомендации / М. С. Мачабели, Н. Я. Лагутина, И. А. Тенцова и др. (отв. редактор О. К. Гаврилов).— М., 1981.

Дифференциация и направленная профилактика и терапия двух основных типов нарушений гемостаза при острых лейкозах / З. С. Баркаган, В. Г. Лычев, Р. А. Комиссарова, Н. И. Тарасова // Современные методы лечения лейкозов.— Л., 1978.— С. 42—47.

Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. / Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах.— Киев: Здоров'я, 1987.— 184 с.

Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: Факты и концепции.— М.: Медицина, 1989.— 256 с.

Зильбер А. П. Коагулопатия как компонент терминальных состояний в повседневной клинической практике // Тер. арх.— 1978.— № 7.— С. 107—112.

Зубаиров Д. М., Еналеева Д. Ш., Надырова Г. Г. Тромбогеморрагический синдром при менингококковой инфекции.— Казань, 1985.— 112 с.

Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза.— Минск, 1983.— 222 с.

Каньшина Н. Ф. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови в практике патологоанатома // Арх. пат.— 1979.— № 5.— С. 86—91.

Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.— М.: Медицина, 1975.— 488 с.

Кузник Б. И., Красик Я. Д. Роль лейкоцитов в развитии внутрисосудистого свертывания крови и растворении фибриновых сгустков // Тер. арх.—1979.— № 9.— С. 25—31.

Кузник Б. И., Патеюк В. Г. Тромбогеморрагический синдром при инфекционных заболеваниях // Гематол. и трансфузиол.— 1984.— № 3.— С. 39—48.

Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения).— М.: Медицина, 1989.— 352 с.

Лычев В. Г. Диагностические критерии ДВС-синдрома и их обоснование с помощью современных математических методов // Тер. арх.— 1985.— № 9.—С. 124—129.

Ляпина Л. А. Роль гепарина в процессе свертывания крови и фибринолизе // Успехи соврем. биол.— 1977.— Т. 84, № 3.— С. 338—352.

Макацария А. Д. Патогенез, принципы диагностики и терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при некоторых тяжелых формах акушерской патологии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— М., 1981.— 35 с.

Мачабели М. С. Тромбогеморрагическая теория общей патологии // Успехи физиол. наук.— 1986.— Т. 17, № 2.— С. 56—82.

Плазмаферез в терапии ДВС-синдрома при гемобластозах / В. М. Городецкий, В. В. Рыжко, М. Д. Бриллиант, А. И. Воробьев // Противотромботическая терапия.— М., 1985.— С. 71—73.

Репина М. А., Федорова З. Д. Акушерские кровотечения: вопросы профилактики и интенсивного лечения // Акуш. и гин.— 1985.— № 1.— С. 12—19.

Савельев В. С., Гологорский В. А., Гриненко Т. Ф. Патофизиологические основы нарушений свертывания крови и принципы их интенсивной терапии у хирургических больных // Грудная хир.— 1979.— № 2.— С. 9—18.

Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под. ред. В. Г. Богоришвили.— Тбилиси: Мецпиереба, 1988.— 807 с.

Септический шок // М. И. Лыткин, Э. Д. Костин, А. Л. Костюченко, И. М. Терешин.— Л.: Медицина, 1980.— 237 с.

Серов В. Н., Макацария А. Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве.— М.: Медицина, 1987.— 288 с.

Синдром внутрисосудистого свертывания при остром лейкозе / Ф. Э. Файнштейн, Н. Я. Лагутина, А. И. Чижова и др. // Пробл. гематол.— 1983.— № 3.— С. 10—13.

Скипетров В. П., Кузник Б. И. Акушерский тромбогеморрагический синдром.— Иркутск, 1973.— 310 с.

Сполуденная С. Т., Каверина К. П. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии при реанимации больных с массивным коагулопатическим кровотечением в родах // Современные проблемы

реаниматологии / Ред. П. Д. Горизонтов, А. М. Гурвич.— М.: Медицина, 1980.— С. 181—185.
Степанов Э. А., Ширяев Н. Д. Внутрисосудистое свертывание крови у детей // Актуальные проблемы гемостазиологии / Под. ред. Б. В. Петровского, Е. И. Чазова, С. В. Андреева.— М.: Наука, 1979.— С. 117—129.
Федорова З. Д., Суслопаров Л. А., Полынская И. В., Панфилова Л. Н. Возможности развития и предупреждения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови во время операции кесарева сечения // Акуш. и гин.— 1981.— № 8.— С. 50—51.
Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы: Пер. с франц.— М.: Медицина, 1986.— 336. с.
Чазов Е. И., Лакин К. М. Антикоагулянты и фибринолитические средства.— М.: Медицина, 1977.— 311 с.
Шабалин В. Н., Серова Л. Д. Клиническая иммуногематология.— Л.: Медицина, 1988.— 312 с.
Щепотин Б. М. Синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания крови // Клинические аспекты рассеянного внутрисосудистого свертывания крови / Ред. Б. М. Щепотин.— Киев, 1982.— С. 5—26.
Ятрогенные формы нарушения гемостаза, протекающие по типу тромбофилии или диссеминированного свертывания крови / З. С. Баркаган, В. Г. Лычев, К. М. Бишевский, Н. И. Тарасова // Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии.— М., 1982.— С. 78—80.

Abe T., Kazama M. Defibrination syndrome as Drastic Deviation of Coagulation and Fibrinolysis Balance and its Therapeutic Management // Thrombos. Res.— 1976.— Suppl. 11.— Vol. 8.— P. 115—124.
Abildgaard U. Biological action and clinical significante of antithrombin III // Haematologia.— 1984.— Vol. 17, N 1.— P. 77—79.
Al-Mondhiry H. Tumor interection with hemostasis: The rationale for the use of platelet inhivitors and anticoagulants in the treatment of cancer // Amer. J. Hematol.— 1984.— Vol. 16, N 1.— P. 193—202.
Argent N., Adams P. C. Proteinuria and Thrombolytic agents // Lancet.— 1990.— N 8681.— C. 106—107.
Antithrombin III in fresh Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Cryoprecipitate-depleted Plasma // P. D. Mintz, P. M. Blatt, W. J. Kuhne, H. R. Roberts // Transfusion.— 1979.— Vol. 19.— P. 597—598.
Aoki N., Haprel P. C. Inhibitors of the fibrinolytic ezyme system // Seminars Thromb. Hemostas., 1984.— Vol. 10, N 1.— P. 24.
Baker W. F. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: Adinocians point of view // Seminars Thromb. Hemostas.— 1989.— Vol. 15, N 1.— P. 1—57.
Bick R. Z. Clinical implications of molecular markers in hemostasis and thrombosis // Seminars Thromb. Hemostas. — 1984.— Vol. 10, N 4.— P. 290—293.
Burri H. P. Frisch gefrorenes Plasma (FGP) Indikation und Anwendung // Med. Klin.— 1984.— Bd 79, H 16.— S. 560—564.
Clinical and Laboratory Aspects of Disseminated intravascular Coagulation (DIC): a study of 118 cases / T. Siegal, U. Seligsohn,

E. Aghal, M. Modan // Thrombos. Haemostas. (Sturrg), 1978.— Vol. 39.— P. 122—134.
Colman R. W., Robboy S. J., Minna J. D. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): An Approach // Amer. J. Med.— 1972.— Vol. 52.— P. 679—689.
Disseminated intravascular coagulation syndrome and antithrombin: interaction among antithrombin III, platelet factor 4 and heparin, and its significance in disseminated intravascular coagulation syndrome / N. Sacuragawa, K. Takahashi, M. Hoshiyama, M. Marsuoka // Acta med. et biol.— 1977.— Vol. 24, N 3.— P. 127—136.
Disorders of haemostasis / Eds O. D. Ratnoff. Ch. D. Forbes.— New York, 1984.— 577 p.
Fruchtman S. Disseminated intravascular coagulation // J. Amer. Coll. Cardiol.— 1986.— Vol. 8.— P. 159—167.
Gaffney P. J. The pathobiochemistry of DIC // Haematologica, 1980.— Vol. 65, N 5.— P. 612—625.
Hirch J. Heparin induced bleeding // Nouv. Rev. franc. Hematol.— 1984.— Vol. 26, N 4.— P. 261—266.
Hogg Ph. J., Jackson C. M. Heparin promotes The Binding of thrombin to fibrin polymer // J. biol. Chem.— 1991.— Vol. 265, N 1.— P. 241—247.
Kwaan H. C. Protein C and protein S. // Seminars Thromb. a. Hemostas.— 1989.— Vol. 15, N 3.— C. 353—355.
Lasch H. G., Oehler G. Disseminated Intravascular Coagulation // The Thromboembolic Disorders / Ed. J. van de Loo et al.— Stuttgart — New York; F; K; Schattauer Verlag, 1983.— P. 413—433.
Low antithrombin in severe diseases: consumption or decreased synthesis? / E. Anker, U. Abildgaard, R. Andersen et al. // Scand. J. Haematol.— 1984.— Vol. 80.— Suppl. 39.— P. 59—63.
Mammen E. F. Protein C und S // Hämostaseologie.— 1984.— H 4.— S. 138—147.
Marx R. Antithrombin III: praktische Bedeutung und neues, therapeutisches Prinzip // Therapiewoche.— 1981.— Bd 31.— H. 25.— S. 4295—4307.
MsKay D. G. Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. // New York, 1965.— 211 p.
Merskey C. Defibrination syndrome or...? // Blood.— 1973.— Vol. 41.— P. 599—603.
Minna J. D., Robboy S. J., Colman R. W. Disseminated intravascular coagulation in man // Charles O. Thomas.— Springfield: Illinois, USA, 1974.— 183 p.
Müller-Berghaus G. Pathophysiology and Biochemicalewents in Disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulation and anticoagulant pathways // Semin. Thromb. Hemost.— 1989.— Vol. 15, N 1.—P. 58—98.
Paramo J. A., Gaffney P. J. Relevancia de los productos de degradation de fibrinogene (fibrina en el estadio de la thrombosis, // Sangre.— 1989.— Vol. 34, N 6.— P. 497—501.
Raby C. Coagulations intravasculaires disseminees et localisees.— Paris, 1970.
Rosenberg R. D. Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism // Amer. J. Med.— 1989.— Vol. 87.— Suppl. N. 38.— C. 3B — 9S.

Sakuragawa N. Coagulation and Fibrinolysis // Acta med. Biol.— 1981.— Vol. 28, N 2.— P. 143—147.

Sas G., Boros M. Actual diagnostic and therapeutic problems of disseminated intravascular coagulation (DIC) // Therapia Hungarica, 1980.— Vol. 28, N 4.— P. 153—161.

Schneider C. L. «Fibrin embolism» (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio // Surg. Gynec. Obstet.— 1951.— Vol. 22.— P. 27—32.

Spero J. A., Lewis J. H., Hasiba U. Disseminated Intravascular Coagulation. Findings in 346 Patients // Thrombos. Haemostas.— 1980.— Vol. 43, N 1.— P. 28—33.

Stocker K., Meier J. Shlangendiftproteine in der Hämostaseologie: Neuere Erkentnisse // Folia Haematol.— 1989.— Vol. 116, N 6.— P. 935—953.

Pregnancy-related acute renal failure / P. Stratta, C. Canavese, M. Digliani et al // Clin. Nephrol.— 1989.— Vol. 32, N 1.— P. 14—20.

Thaler E., Lechner K. Antithrombin III Deficiency and Thromboembolism // Clin. Haematol.— 1981.— Vol. 10, N 2.— P. 369—390.

The Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation / Ph. M. Blatt, R. E. Taylor, G. C. White et al. // Chemistry and Biology of Heparin: Proc. Int. Conf. Chapel Hill, N. C., 20—22 March, 1980 / Ed. L. R. Lundblad et al.— New York.— 1981.— P. 497—502.

Warz T. A., Rao L. V. M., Rapaport S. I. Human plasma extrinsic pathway ingibitor activity. II Plasma levela in DIC and hepatocellular disease // Blood.— 1989.— Vol. 74, N 3.— C. 994—998.

Weick J. K. Intravascular Coagulation on Cancer // Sems. Onc.— 1978.— Vol. 5.— P. 203—211.

White G. C. Heparin-Neutralizing Proteins // Chemistry and Biology of Heparin: Proc. Int. Conf. Chapel Hill. N. C. 20—22 March, 1980 // Ed. R. L. Lundblad et al.— New York, 1981.— P. 377—384.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Производственное издание

ВАЛЕРИЙ ГЕРМАНОВИЧ ЛЫЧЕВ

Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

Зав. редакцией канд. мед. наук *Э. М. Попова*
Научный редактор *И. Л. Лузина*
Редактор *И. Ю. Шмелева*
Оформление художника *Ф. К. Мороз*
Художественный редактор *В. И. Романенко*
Технический редактор *В. И. Табенская*
Корректор *Л. Ф. Егорова*

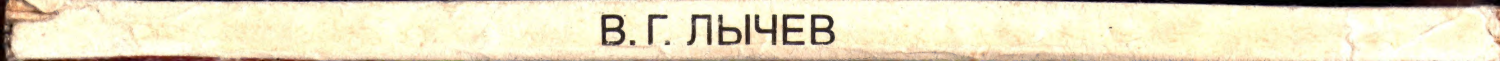
ИБ-6010

ЛР № 010215. Сдано в набор 05.09.91. Подписано к печати 18.02.92. Формат бумаги 84×108 1/32. Бумага кн.-журн. Гарнитура таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,40. Усл. кр.-отт. 8,61. Уч.-изд. л. 9,85. Тираж 15000 экз. Заказ № 1819.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина»
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

170000, г. Тверь, Студенческий пер., 28.
Областная типография.

ISBN 5-225-01233-7


В. Г. ЛЫЧЕВ